

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Domaine de la Merci – La Tronche

Année : 2013



N°

**Effet du Valsartan sur 3 marqueurs inflammatoires chez  
le sujet SAOS : comparaison à la CPAP.**

*Thèse présentée pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie, diplôme d'état.*

Par Monsieur **Alexandre BEHOUCHE**

Né le 4 juillet 1987 à LA TRONCHE, Isère (38).

*Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble,  
le 5 septembre 2013 devant le jury composé de :*

<u>Président du jury :</u>	M. le Professeur Christophe RIBUOT
<u>Directeur de Thèse :</u>	Mme le Professeur Françoise STANKE-LABESQUE
<u>Membres du jury :</u>	M. le Professeur Patrice FAURE
	M. le Professeur Jean-Louis PEPIN

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2012-2013**

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
<b>CORNET</b>	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
<b>MOSSUZ</b>	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

### PROFESSEUR EMERITE (n=1)

<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
----------------	-------	--

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BELAIDI-CORSAT</b>	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
<b>BOURGOIN</b>	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (I.B.S)

CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

## MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoît	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

## PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

## PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

## PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

## ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

## ATER (n= 6)

DAYDE David	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
FAVIER Mathieu	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
HADDAD-AMAMOU Anis	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI Marion	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER Myriam	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

## MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINÉ	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

## Remerciements

---

**Au Pr. Françoise Stanke-Labesque.** Vous m'avez accueilli dans votre laboratoire à la fin de ma deuxième année et vous avez su me donner goût à la recherche, au monde hospitalier et à la pharmacologie. Vous avez, quelques années après, accepté de diriger ce travail de thèse. Veuillez y trouver toute ma reconnaissance et mon respect pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre sens de la pédagogie et votre compétence.

**Au Pr. Christophe Ribuot.** Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour ces années passées à la faculté de Pharmacie durant lesquelles vous avez su me conseiller et m'aider dans mes projets pas toujours « classiques ». Veuillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance.

**Au Pr. Patrice Faure.** Ces dernières années, vous avez su vous aussi me soutenir dans mes projets, de l'internat à ma passerelle. Merci pour le temps que vous m'avez accordé. Veuillez trouver dans cette thèse une marque de reconnaissance et d'amitié.

**Au Pr. Jean-Louis Pépin.** Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury, mais aussi et surtout d'avoir permis ce travail portant sur une cohorte de patients issue de votre étude. Veuillez trouver dans ce travail une marque d'intérêt et de respect pour le travail que vous accomplissez.

**Au Pr. Renée Grillot et au Dr. Edwige Nicolle,** ainsi qu'aux membres du bureau d'U.F.R. Merci pour ces deux années passées à vos côtés, pour vos conseils, votre attention et votre aide dans mes études et projets.

**A Lanto et Momo**, pour m'avoir supporté à la fac pendant plus de 5 ans (et pas toujours pendant les heures d'ouverture...).

**A l'A.E.P.G.** et aux anciens membres de mes bureaux, pour ces deux années d'associatif étudiant.

**A mes co-internes de l'AP-HP et surtout à Camille**, pour ces 2 semestres passés ensemble dans le monde de la biologie médicale.

**Au Dr. Céline Narjoz et aux autres biologistes seniors** qui m'ont encadré en laboratoire de biologie. Merci d'avoir pris le temps de m'intégrer pendant ce semestre à votre équipe de recherche.

**A l'équipe de la pharmacie Luu Duc**, pour m'avoir accueilli dans mes (très courtes) expériences officinales.

**A Marion, John, Charlotte, Serge, Pierre, Coline** et aux copains de la fac et d'ailleurs. Merci pour votre amitié et votre soutien sans faille !

**A Marie-Anne, Pascal, Laure, Maëlle et Sylvain.** Merci de m'avoir accueilli dans votre famille.

**A ma super famille** : mes parents, mon frère et mes grands-parents, sans qui je n'en serais pas là. Merci pour votre soutien sans faille et votre aide dans les choix les plus durs.

**A Maud**, merci de partager ma vie et de me suivre dans mes projets les plus fous. Merci pour ta patience, ton soutien et ta gentillesse. Je souhaite de nombreuses années aussi belles que celles qui viennent de s'écouler à tes côtés.

## Abréviations

---

<b>11-TXB<sub>2</sub></b>	11-déhydro- thromboxane B <sub>2</sub>
<b>5-LO</b>	5-lipoxygénase
<b>AA</b>	Acide arachidonique
<b>ACTH</b>	Hormone adénocorticotrophine
<b>ADH</b>	Hormone antidiurétique
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>ALAT</b>	Alanine amino-transférase
<b>Ang-II</b>	Angiotensine II
<b>ARA-II</b>	Antagonistes des récepteurs AT1 à l'angiotensine II
<b>ARN<sub>m</sub></b>	Acide ribonucléique messenger
<b>ASAT</b>	Aspartate amino-transférase
<b>AT-1</b>	Récepteur de type I à l'angiotensine II
<b>AT-2</b>	Récepteur de type II à l'angiotensine II
<b>AUC</b>	Area under curve, aire sous la courbe
<b>BLTs</b>	Récepteur aux leucotriènes B <sub>4</sub>
<b>C<sub>max</sub></b>	Concentration au pic
<b>COX (-1)</b>	Cyclo-oxygénase (-1)
<b>CPAP</b>	Continue positive airway pressure
<b>CRP<sub>(us)</sub></b>	Protéine C-réactive (ultra-sensible)
<b>CysLT</b>	Cystéinyl-leucotriènes
<b>DAG</b>	Diacylglycérol
<b>EGF-r</b>	Récepteur à l'EGF(epidermal growth factor)
<b>FLAP</b>	Five Lipoxygenase Associated Protein



<b>HDL-c</b>	Lipoprotéine de haute densité – cholestérol
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IAH</b>	Index Apnées / Hypopnées
<b>ICAM-1</b>	Intercellular adhesion molecule
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>IFCC</b>	International federation of clinical chemistry
<b>Il-1 (6, 8, ou 18)</b>	Interleukine-1 (6, 8 ou 18)
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IP<sub>3</sub></b>	Inisitol triphosphate
<b>ITT</b>	Intention to Treat ([analyse] en intention de traiter)
<b>JAK</b>	Janus Associated Kinase
<b>LDL-c</b>	Lipoprotéine de basse densité – cholestérol
<b>LTA<sub>4</sub>-H</b>	Leucotriène A <sub>4</sub> hydrolase
<b>LTA<sub>4</sub></b>	Leucotriène A <sub>4</sub>
<b>LTB<sub>4</sub></b>	Leucotriène B <sub>4</sub>
<b>LTE<sub>4</sub></b>	Leucotriène E <sub>4</sub>
<b>MAPA</b>	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
<b>MAPK</b>	Mitosis Associated Protein Kinase
<b>MCP-1</b>	Monocyte chemoattractant protein -1
<b>MHD</b>	Mesures hygiéno-diététiques
<b>MMP (-1)</b>	Matrix metalloprotease (Métalloprotéase matricielle (-1))
<b>NAD[P]H</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide [phosphate]
<b>NF-κB</b>	Nuclear factor – kappa B
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé

<b>PAD</b>	Pression artérielle diastolique
<b>PAI-1</b>	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1
<b>PAS</b>	Pression artérielle systolique
<b>PDGF-r</b>	Platelet derived growth factor – receptor
<b>PGH<sub>2</sub></b>	Prostaglandine H <sub>2</sub>
<b>PKC</b>	Protéine kinase C
<b>PLA<sub>2</sub></b>	Phospholipase A <sub>2</sub>
<b>PLD</b>	Phospholipase D
<b>PNN</b>	Polynucléaire neutrophile
<b>PP</b>	[analyse en] Per protocole
<b>PPC</b>	Pression positive continue
<b>PSG</b>	Polysomnographie
<b>PV</b>	Polygraphie ventilatoire
<b>RCPG</b>	Récepteur couplé aux protéines G
<b>SaO<sub>2</sub></b>	Saturation en dioxygène
<b>SAOS</b>	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
<b>STAT</b>	Signal Transducers and Activators of Transcription
<b>T<sub>max</sub></b>	Temps d'occurrence du pic
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor $\alpha$
<b>TXA<sub>2</sub></b>	Thromboxane A <sub>2</sub>
<b>TXB<sub>2</sub></b>	Thromboxane B <sub>2</sub>
<b>VCAM-1</b>	Vascular cell adhesion molecule -1
<b>VD</b>	Volume de distribution
<b>VS</b>	Vitesse de sédimentation

## Sommaire

---

Remerciements .....	5
Abréviations.....	7
Sommaire .....	10
I. Présentation du problème.....	12
II. Bibliographie.....	13
A. Le SAOS : définition.....	13
B. SAOS et pathologies cardiovasculaires et métaboliques.....	17
C. SAOS : remodelage vasculaire et athérosclérose.....	19
D. Rôle de l'inflammation dans le remodelage vasculaire et l'athérosclérose. .	22
E. Traitement du SAOS.....	27
1) Prise en charge aspécifique : mesures hygiéno-diététiques.....	27
2) Traitement mécanique : intérêts et limites de la CPAP.....	28
3) Traitements pharmacologiques cardiovasculaires : quelle place ? .....	31
F. Pharmacologie de l'Angiotensine-II.....	31
G. Pharmacologie du Valsartan (65).....	36
III. Travail original. ....	39
A. Objectifs de l'étude. ....	39
B. Matériel et méthodes. ....	39
1) Design de l'étude.....	39
2) Organisation des visites.....	43

3)	Méthodologies analytiques biologiques. ....	44
4)	Méthodologies analytiques statistiques. ....	45
C.	Résultats. ....	48
1)	Description de la population. ....	48
2)	Analyse du Cross-over. ....	50
3)	Analyse de l'étude ouverte. ....	52
D.	Discussion. ....	53
IV.	Conclusions. ....	56
V.	Bibliographie. ....	57
	Serment des apothicaires. ....	62

## **I. Présentation du problème.**

---

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) se définit par une perte de la qualité du sommeil due à des anomalies de la ventilation nocturne (syndrome d'hyper-résistance plus ou moins marquée des voies aériennes supérieures). Cette pathologie est responsable à long terme d'une augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire (1) (Hypertension artérielle essentielle (HTA), troubles du rythme, syndrome métabolique...). Ce phénomène semble en partie expliqué par une activation du système sympathique (2), une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (3), une perturbation du métabolisme lipidique, ou une dysfonction endothéliale (4). L'inflammation jouerait également un rôle conséquent, comme en témoigne l'élévation de différents marqueurs, tels que le leucotriène B<sub>4</sub> (5), chez les patients SAOS. Il a notamment été démontré que le taux de LTB<sub>4</sub> était corrélé à la sévérité de l'hypoxie (5) et à un remodelage vasculaire précoce (5, 6).

La prise en charge mécanique et pharmacologique des patients vise à réduire l'inconfort et la morbi-mortalité cardiovasculaire. Le Valsartan, antihypertenseur antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA-II), peut être utilisé dans la prise en charge pharmacologique du SAOS afin de traiter l'HTA qui y est fréquemment associée. Outre cet effet direct sur la pression artérielle essentielle, il semblerait que le Valsartan ait également une action protectrice sur le risque cardiovasculaire, indépendante de son effet antihypertenseur. Plusieurs études ont en effet mis en évidence un effet anti-inflammatoire des ARA-II (7), en partie attribué aux propriétés agonistes partiels PPAR-γ (Irbesartan notamment (8)). Bien que le Valsartan soit dénué de cette affinité pour le récepteur PPAR-γ (9), il semble être doté malgré tout de cet effet anti-inflammatoire (10).

Le but de cette étude est de mettre en évidence un éventuel effet du valsartan sur des marqueurs de l'inflammation.

## **II. Bibliographie.**

---

### **A. Le SAOS : définition.**

Le SAOS est une maladie chronique touchant au minimum 5% de la population (11). Il se caractérise par l'apparition nocturne de symptômes respiratoires obstructifs qui vont être responsables d'une part d'une altération de la qualité du sommeil, et d'autre part de phénomènes biologiques complexes, notamment cardiovasculaires et inflammatoires (12). Ces événements respiratoires anormaux sont de différentes natures :

- **Apnée obstructive**, consistant en un arrêt du flux d'air supérieur à 10 secondes, avec persistance des efforts ventilatoires thoraco-abdominaux,
- **Apnée centrale**, consistant en un arrêt du flux d'air supérieur à 10 secondes, avec disparition des efforts ventilatoires thoraco-abdominaux,
- **Apnée mixte**, débutant comme une apnée centrale, avec apparition progressive d'efforts ventilatoires,
- **L'hypopnée** répond à une définition moins consensuelle. On peut la définir comme un événement d'au moins 10 secondes avec :
  - Une baisse de plus de 50% du débit ventilatoire,
  - Ou une diminution de moins de 50% du débit ventilatoire, associée à une désaturation capillaire supérieure à 3% et/ou un micro-éveil.

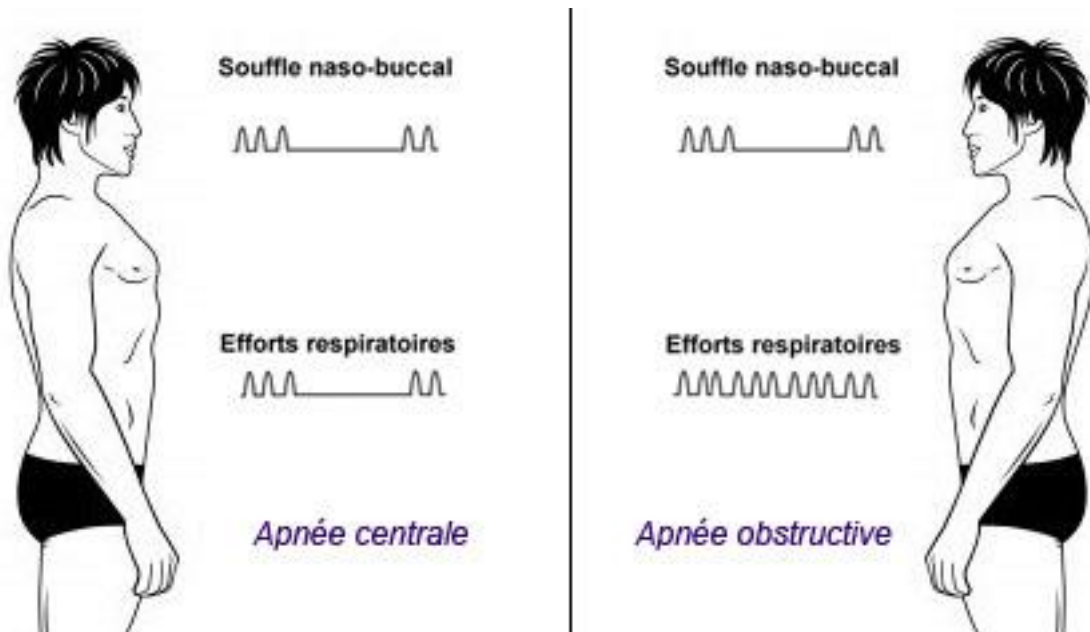


Figure 1 : Apnées centrales et obstructives, adapté d'après « [www.orthoapnea.com](http://www.orthoapnea.com) ».

La polysomnographie (PSG) est l'examen de référence (13) permettant non seulement le diagnostic, mais également la détermination de la gravité de cette pathologie. Cet examen est cependant coûteux et peu pratique, car il doit être effectué au sein d'un laboratoire du sommeil, sous une surveillance assurée par du personnel formé. Cet examen est lui-même composé de plusieurs enregistrements :

- **un électroencéphalogramme**, enregistrement de l'activité cérébrale permettant de différencier les différents stades du sommeil (sommeil lent profond, sommeil paradoxal...),
- **un électrocardiogramme**, visant à rechercher des troubles du rythme cardiaque,
- **un électro-oculogramme**, permettant de mesurer les mouvements oculaires,
- **un électromyogramme**, qui, en mesurant les diverses activités musculaires, participe au classement du sommeil en différents stades,

- **une mesure des débits aériens** naso-buccaux, permettant la détection des divers troubles de la ventilation nocturne,
- **une mesure des efforts respiratoires**, permettant de classer les apnées selon leur origine (centrale, obstructive ou mixte),
- **une oxymétrie**, permettant de détecter tout épisode de désaturation.

Dans la pratique, cet examen n'est pas proposé en première intention, le plus souvent au bénéfice d'une polygraphie ventilatoire (PV), surtout si aucune autre pathologie du sommeil n'est suspectée. Cet examen est en effet effectué à domicile, et comporte habituellement quatre enregistrements différents :

- la mesure des débits aériens naso-buccaux,
- un enregistrement des mouvements respiratoires,
- une mesure de l'oxymétrie,
- un électrocardiogramme ou une mesure de la fréquence cardiaque.

La PSG et la PV permettent de détecter et d'enregistrer les évènements ventilatoires nocturnes (apnées, hypopnées, et plus accessoirement les désaturations), et de calculer l'Index d'Apnées-Hypopnées (IAH), valeur combinant le nombre d'apnées et d'hypopnées. Dans la pratique, l'IAH se calcule en additionnant le nombre total d'apnées et d'hypopnées durant la durée du sommeil, puis en divisant cette valeur par le nombre d'heures dormies. L'IAH reflète donc le nombre d'évènements ventilatoires par heure de sommeil.

Le diagnostic du SAOS est établi en présence d'un IAH  $\geq 5$ , associé à au moins l'un de ces deux critères (14) :

- Somnolence diurne anormale, sans autre étiologie,



- Une combinaison de deux de ces facteurs, sans autre étiologie :
  - Ronflement sévère, quotidien,
  - Sensation d'étouffement lors du sommeil,
  - Eveils répétés durant le sommeil,
  - Sommeil non réparateur,
  - Fatigue diurne,
  - Difficultés de concentration,
  - Nycturie (mictions > 1/nuit).

Le SAOS est stratifié en 3 niveaux de gravité (léger, modéré, sévère), sur la base de 2 critères (14). Cette gravité est définie par le paramètre le plus sévère :

- **IAH :**
  - *Gravité « légère »* : entre 5 et 15,
  - *Gravité « modérée »* : entre 15 et 30,
  - *Gravité « sévère »* : supérieur à 30,
- **Somnolence diurne :**
  - *Gravité « légère »* : somnolence ou sommeil involontaire sans répercussion sur la vie sociale, apparaissant lors d'activité réclamant une attention faible (regarder la télé),
  - *Gravité « modérée »* : somnolence ou sommeil involontaire avec répercussion modérée sur la vie sociale, apparaissant lors d'activité réclamant une attention intermédiaire (réunion),
  - *Gravité « sévère »* : somnolence ou sommeil involontaire avec répercussion majeure sur la vie sociale, apparaissant lors d'activité réclamant une attention importante.

Le SAOS est responsable de nombreuses perturbations cliniques, qui peuvent être des points d'appel menant à la recherche de cette pathologie. Parmi celles-ci, plusieurs influencent directement la qualité de vie du patient : on peut notamment retrouver une fatigue diurne excessive, des endormissements diurnes anormaux, la sensation de sommeil non réparateur, ou encore des troubles cognitifs.

## **B. SAOS et pathologies cardiovasculaires et métaboliques.**

Les patients atteints de SAOS présentent des modifications infra-cliniques et biologiques. Il a notamment été démontré que le SAOS était indépendamment associé à un syndrome inflammatoire systémique se traduisant biologiquement par une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS), de la protéine C-réactive (CRP), et des cytokines pro-inflammatoires telles que l'Il-6 (15). C'est ce lien qui conduit à considérer aujourd'hui le SAOS comme une maladie inflammatoire chronique.

De nombreuses études ont démontré les liens existants entre le SAOS et divers événements cardio-vasculaires. Par rapport à une population saine, on retrouve notamment des incidences de coronaropathies (16), d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), de troubles du rythme (17), d'insuffisance cardiaque (18), et d'HTA (19) plus élevées. Ces associations ont dans un premier temps permis d'expliquer la surmortalité cardio-vasculaire chez les patients atteints de SAOS. Cette relation est quantitative, et la gravité du SAOS semble directement liée d'une part à la fréquence des événements cardio-vasculaires, et d'autre part à la fréquence et la gravité de troubles tensionnels (17, 20). A titre d'exemple, une étude portant sur le suivi de

6000 individus sur 8 ans a démontré une surmortalité par coronaropathie de l'ordre de 70% chez les hommes présentant un IAH > 15/h, *versus* la population saine (16).

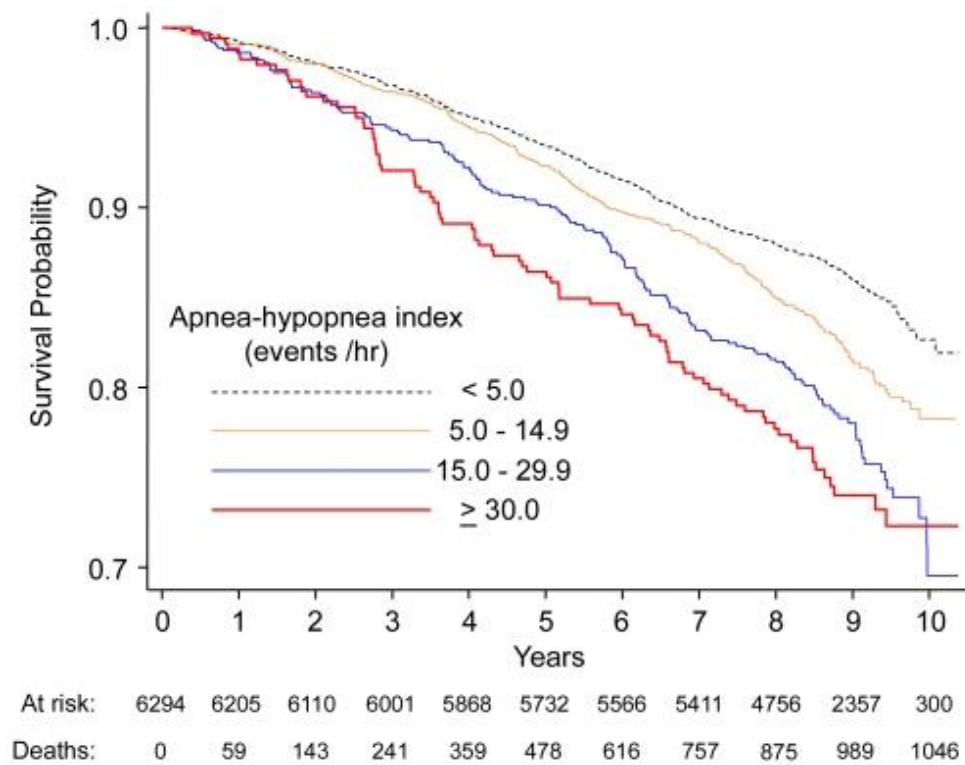


Figure 2 : Courbe de survie (Kaplan-Meier) stratifiée selon l'IAH (16).

Il a été démontré que le SAOS majore le risque de présenter un syndrome métabolique (20) d'environ 40 %. Un lien avec des anomalies du métabolisme glucidique a également été mis en évidence (21). Il n'existe cependant aucune étude à l'heure actuelle permettant d'affirmer avec certitude que le SAOS peut être à l'origine de dyslipidémies (22).

Plus récemment, des études (23) sont parvenues à démontrer que le SAOS constitue à lui seul un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant, tous facteurs confondants exclus (hypertension artérielle, syndrome inflammatoire...).

### C. SAOS : remodelage vasculaire et athérosclérose.

L'OMS définit en 1954 l'athérosclérose comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media ».

La plaque d'athérome est l'unité lésionnelle résultant du processus d'athérosclérose. Ces plaques peuvent être de différentes natures (24), selon leur degré d'évolution (Figure 3).

Nomenclature et histologie des lésions	Progression	Mécanisme de croissance	Apparition	Manifestation clinique	
<b>Type 1 (initiales)</b> Macrophages spumeux isolés	<pre>graph TD; I((I)) --&gt; II((II)); II --&gt; III((III)); III --&gt; IV((IV)); IV --&gt; V((V)); V --&gt; VI((VI)); VI --&gt; V;</pre>	Accumulation de lipides	Dès la première décennie	Silence clinique	
<b>Type 2 (stries lipidiques)</b> Accumulation lipidique intracellulaire			Dès la troisième décennie		
<b>Type 3 (intermédiaires)</b> Dépôts lipidiques extracellulaires					
<b>Type 4 (athérome)</b> Formation d'un noyau lipidique (lipid core)		Croissance du muscle lisse et accumulation de collagène	Dès la quatrième décennie	Silence clinique ou événement	
<b>Type 5 (plaque athéroscléreuse)</b> Chape fibreuse couvrant le noyau lipidique. Apparition de calcifications					
<b>Type 6 (plaque compliquée)</b> Rupture de la chape fibreuse. Hémorragie. Thrombose.		Thrombose et hématome			

Figure 3 : Nomenclature et évolution des lésions athéromateuses. D'après H. C. Stary et al. (24)

Ces lésions athéromateuses sont à l'origine d'un grand nombre de manifestations cliniques cardiovasculaires (pathologiques coronariennes, accidents ischémiques...).

L'athérogenèse est un processus complexe qui n'est à l'heure actuelle que partiellement élucidé. Ses facteurs favorisants sont cependant bien connus, tels que l'HTA, l'obésité, les dyslipidémies, le diabète, le tabac, l'âge, les facteurs génétiques, le sexe...

Le remodelage vasculaire a été identifié comme étant un des processus physiopathologiques clefs de l'athérogenèse (25). L'interaction entre l'endothélium vasculaire et certains facteurs (HTA, dyslipidémie...) entraîne le recrutement et l'activation des cellules immunitaires sanguines, des monocytes notamment. Ces derniers vont alors se transformer en macrophages tissulaires au sein même du sous-endothélium et vont gagner la capacité de phagocyter les lipoprotéines (notamment les LDL-c oxydées), devenant ainsi des cellules spumeuses. Celles-ci vont provoquer et entretenir un état pro-inflammatoire qui va agir sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses.

Cet état inflammatoire va entraîner une migration des cellules musculaires lisses de la media vers l'intima artérielle. Il en découle une modification de l'environnement péri-cellulaire avec élaboration accrue de matrice extracellulaire. Les protéoglycanes de cette dernière ont une forte affinité pour les lipoprotéines, qui vont être en partie séquestrées auprès des tuniques artérielles, les rendant plus sensibles à l'oxydation et à la glycation non-enzymatique (25). Ces produits métaboliques sont responsables d'un maintien et d'une propagation de l'inflammation vasculaire, entretenant l'athérogenèse. A un stade plus avancé, les lipides extracellulaires peuvent se

rassembler. Combinés à la mort accélérée des macrophages vasculaires (26), ils vont former le noyau lipido-nécrotique de la plaque d'athérome. Celle-ci, recouverte de sa chape fibreuse, sera plus ou moins solide selon son niveau de calcification.

Du devenir de cette plaque et de sa localisation dépendra la symptomatologie clinique. Au niveau coronaire par exemple, la croissance progressive et la sténose de la lumière artérielle vont être responsables d'une réduction du flux sanguin, s'exprimant cliniquement par un angor. En cas de rupture de la chape fibreuse, le sous endothélium et le facteur tissulaire qu'il contient sont mis à nu. Il y a alors activation de l'hémostase primaire et de la coagulation, pouvant entraîner une obstruction complète de la lumière : c'est l'infarctus du myocarde.

Il est désormais acquis que le SAOS est associé à une athérosclérose plus fréquente mais également plus précoce, et ce même chez les patients n'ayant ni évènements ni pathologies cardiovasculaires à déplorer (27). Il a également été démontré que le SAOS augmente la taille des plaques coronariennes dont le volume est directement lié à l'IAH et donc à la sévérité de la pathologie (28).

Il semblerait que cette relation SAOS / athérosclérose passe, du moins en partie, via le phénomène de remodelage vasculaire (29). Il a en effet été mis en évidence un lien entre le SAOS et l'épaisseur intima-media carotidienne, signe précoce de remodelage. Cette modification est directement liée à l'intensité des épisodes de désaturation nocturnes (27, 30). Il est d'ailleurs possible de restaurer chez certains patients une épaisseur intima-media normale en traitant par CPAP (31).

## **D. Rôle de l'inflammation dans le remodelage vasculaire et l'athérosclérose.**

L'inflammation se trouve au cœur du processus d'athérosclérose. Comme vu précédemment, le recrutement des cellules immunitaires est une étape précoce et importante. Elles vont interagir avec les cellules environnantes après activation, au moyen de divers médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, l'ICAM-1, le MCP-1, le TNF- $\alpha$  ou les leucotriènes.

De ces signaux vont dépendre l'activation des cellules endothéliales, responsable d'une amplification du recrutement des cellules circulantes par expression de molécules d'adhésion de surface :

- Les polynucléaires neutrophiles activés vont produire des espèces radicalaires de l'oxygène, accentuant l'oxydation des lipoprotéines à proximité de la plaque en formation,
- Les monocytes et les lymphocytes vont contribuer à maintenir un état pro-inflammatoire à proximité de la lésion.

Les cytokines induisent la production de MMP par les cellules musculaires lisses, qui vont être responsables d'une production accrue de matrice extracellulaire, mais qui sont également directement responsables de modifications structurales et fonctionnelles au niveau des cellules vasculaires (25).

Il existe plusieurs biomarqueurs disponibles pour quantifier la réponse inflammatoire :

- La CRP est une grosse protéine (PM = 125000 Da) de synthèse hépatique, impliquée dans les phénomènes d'opsonisation. D'élévation

précoce et de demi-vie courte, c'est le gold-standard des marqueurs biochimiques inflammatoires. Il a déjà été démontré que le SAOS était indépendamment responsable d'une élévation de la CRP (15),

- Le LTB<sub>4</sub> est un eicosanoïde dérivé de l'acide arachidonique qui semble jouer un rôle majeur dans l'athérosclérose. Sa synthèse (Figure 4) met en jeu trois protéines majeures au sein des polynucléaires neutrophiles : la 5-lipoxygénase (5-LO), la protéine associée à la 5-LO ou FLAP (Five Lipoxygenase Associated Protein), et la LTA<sub>4</sub>-hydrolase (LTA<sub>4</sub>H). Le LTB<sub>4</sub> agit au niveau des récepteurs BLTs, et est responsable d'une stimulation leucocytaire par chimiotactisme, adhésion et dégranulation. Il a été montré que la production de LTB<sub>4</sub> par les PNNs de patients SAOS est directement liée à la gravité du SAOS, mais aussi à l'épaisseur intima-media carotidienne. La CPAP entraîne une atténuation significative de cette surproduction (5). Il a également été récemment démontré une relation entre les ARN<sub>m</sub> de la FLAP et de la 5-LO avec des paramètres reflétant le remodelage vasculaire (épaisseur intima-media, diamètre luminal carotidien...) (6). Le LTB<sub>4</sub> est une molécule de demi-vie courte difficilement mesurable directement dans le compartiment plasmatique.
- Les cystéinyl-leucotriènes (CysLT) forment un ensemble de molécules dérivées du LTA<sub>4</sub>. La Glutathion-S-transférase va greffer sur ce dernier un résidu tri-peptidique, formant ainsi le LTC<sub>4</sub> qui va rapidement perdre un acide glutamique puis une glycine, donnant respectivement le LTD<sub>4</sub> et enfin le LTE<sub>4</sub>, composé stable et d'élimination urinaire. Ces CysLT sont des composés impliqués dans les réactions inflammatoires, induisant une bronchoconstriction et une extravasation capillaire. Ils sont notamment



impliqués dans les phénomènes anaphylactiques, mais aussi dans l'asthme, pathologie chronique à composante inflammatoire dans laquelle des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques de cette voie ont été développés et mis sur le marché (ex : Montelukast).

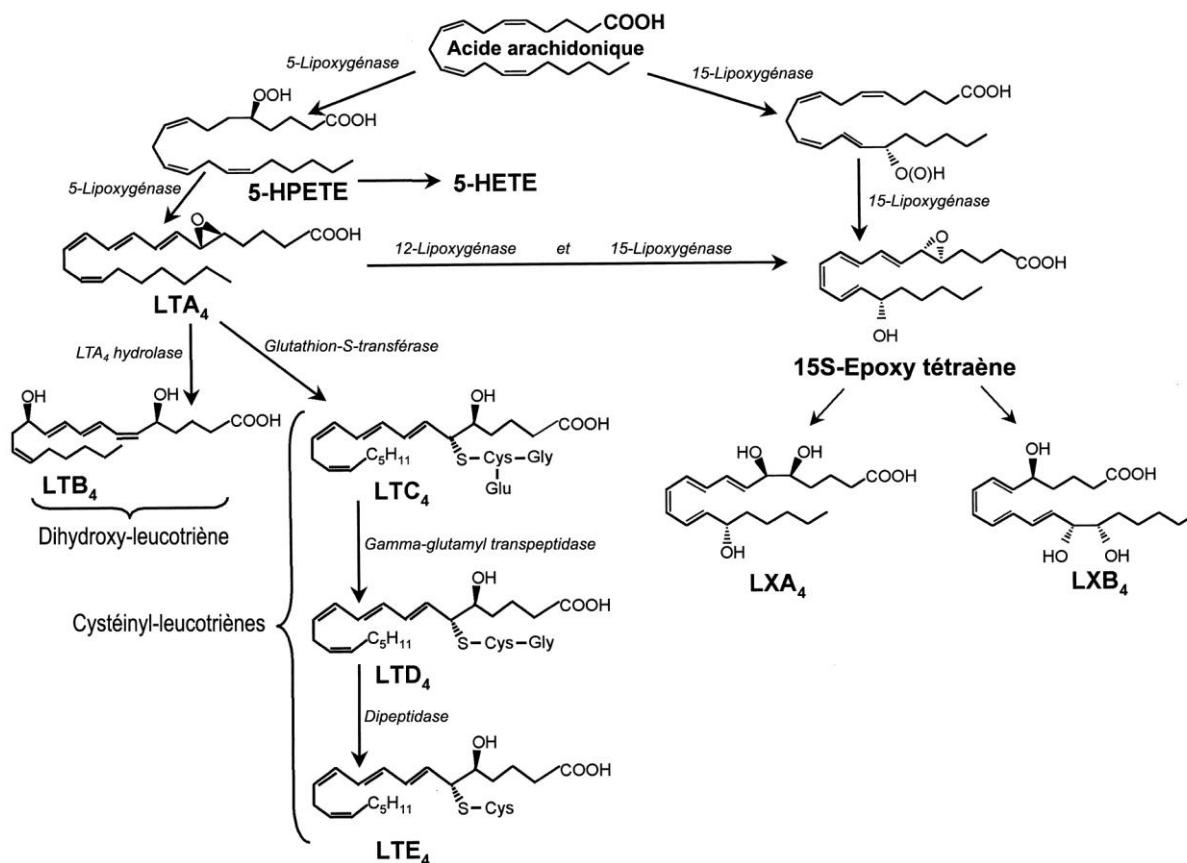


Figure 4 : Métabolisme des leucotriènes, d'après Brinck *et al* (32).

- Le 11-déhydro-thromboxane B<sub>2</sub> (11-TXB<sub>2</sub>) est un métabolite du TXA<sub>2</sub>, un eicosanoïde issu de l'action de la thromboxane synthase sur la PGH<sub>2</sub> (Figure 5). Les prostanoides, dont fait partie le thromboxane, ont une production augmentée en cas d'inflammation par stimulation des COX. Principalement sécrété par les thrombocytes, le TXA<sub>2</sub> a une action prothrombogène et vasoconstrictrice. Très instable (demi-vie de l'ordre de 30 secondes en solution), il est très rapidement métabolisé en TXB<sub>2</sub> inactif, puis en 11-déhydroTXB<sub>2</sub>, qui sera éliminé dans les urines. Il a été

démontré une élévation des ARN<sub>m</sub> de COX-1 et de la thromboxane-synthase directement liée à la taille des lésions aortiques athéromateuses chez des modèles murins (33). Cette même étude a démontré que le SAOS isolé n'était pas responsable d'une élévation des taux de 11-TXB<sub>2</sub>. Cependant, ceux-ci deviennent significativement plus élevés lorsqu'un facteur de risque cardiovasculaire est associé au SAOS.

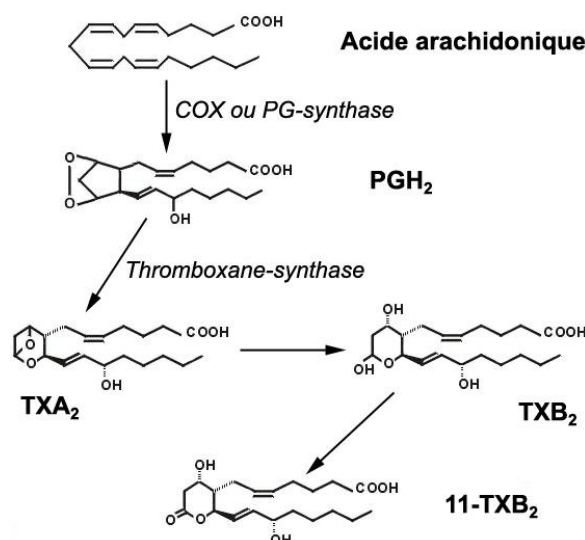


Figure 5 : Métabolisme des thromboxanes, d'après Huang et al(34).

De nombreuses études se sont penchées sur les rôles respectifs des leucotriènes et du TXA<sub>2</sub> dans la pathogénèse de l'athérosclérose (35) :

- Il a été démontré que l'effet chimioattractant du LTB<sub>4</sub>, via ses récepteurs BLT1 et BLT2, sur les monocytes est impliqué dans l'accumulation de macrophages et leur transformation en cellules spumeuses au cœur des lésions athéroscléreuses (36). Le LTB<sub>4</sub> est également impliqué dans le chimiotactisme des lymphocytes-T à proximité des lésions en question ; l'inhibition de cette voie de signalisation implique alors une baisse du recrutement des lymphocytes-T au sein de la plaque (37). Le LTB<sub>4</sub> possède également la capacité de déstabiliser les plaques formées. En

effet, des taux anormalement élevés d'intermédiaires de la voie du LTB<sub>4</sub> ont été retrouvés sur les plaques carotidiennes de patients en post-AVC, comparé à des patients asymptomatiques (38). L'explication de ce lien apparent semble résider dans la relation existant entre la production de LTB<sub>4</sub> et l'augmentation de la production et de l'activité des MMP, susceptibles de dégrader la matrice extracellulaire ainsi que la chape fibreuse assurant la stabilité, la cohésion, et l'hémocompatibilité de la plaque (39). Enfin, le LTB<sub>4</sub> est en partie responsable du remodelage vasculaire via l'activation des récepteurs BLT<sub>1</sub> exprimés par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses (40),

- Récemment, une étude observationnelle a mis en évidence les effets bénéfiques d'un blocage de la voie des cystéinyl-leucotriènes, en démontrant l'effet bénéfique du Montélukast dans la prévention secondaire des événements cardiovasculaires. L'utilisation de cet antiasthmatique de seconde intention, antagoniste sélectif des récepteurs aux cystéinyl-leucotriènes, est associée à un risque abaissé de récurrence d'infarctus du myocarde (41),
- Le TXA<sub>2</sub> est un médiateur aux effets biologiques globalement opposés à la PGI<sub>2</sub>. La balance entre ces deux composés permet la régulation de l'homéostasie vasculaire. Le TXA<sub>2</sub> est responsable d'une activation plaquettaire et d'une vasoconstriction, desquels découle son effet pro-thrombogène. Il existe également un effet sur le remodelage vasculaire. Le TXA<sub>2</sub>, produit par les monocytes-macrophages au cœur de la plaque, est effectivement capable d'activer la prolifération des cellules musculaires lisses (33).

## E. Traitement du SAOS.

La prise en charge du SAOS doit répondre à plusieurs objectifs. Elle se veut dans un premier temps symptomatique, en cherchant à améliorer la qualité de vie du patient via une réduction des symptômes comportant une manifestation clinique visible (somnolence diurne, fatigue, troubles cognitifs...). Mais cette prise en charge doit aussi chercher à ramener une morbi-mortalité aussi proche que possible de celle de la population saine, en minimisant le risque cardiovasculaire et les troubles biologiques associés.

Une prise en charge comporte pour ce faire différents aspects.

### 1) Prise en charge aspécifique : mesures hygiéno-diététiques.

Les mesures hygiéno-diététiques (MHD) visant à ramener un indice de masse corporelle (IMC) vers des valeurs les plus normales possibles peuvent permettre une amélioration du SAOS (42), principalement chez les patients en obésité de haut grade. Ainsi en 2009, l'équipe de Tuomilehto (43) a quantifié le lien entre la perte de poids après un an de suivi et, d'une part, la gravité du SAOS, et d'autre part sa persistance (Figure 6).

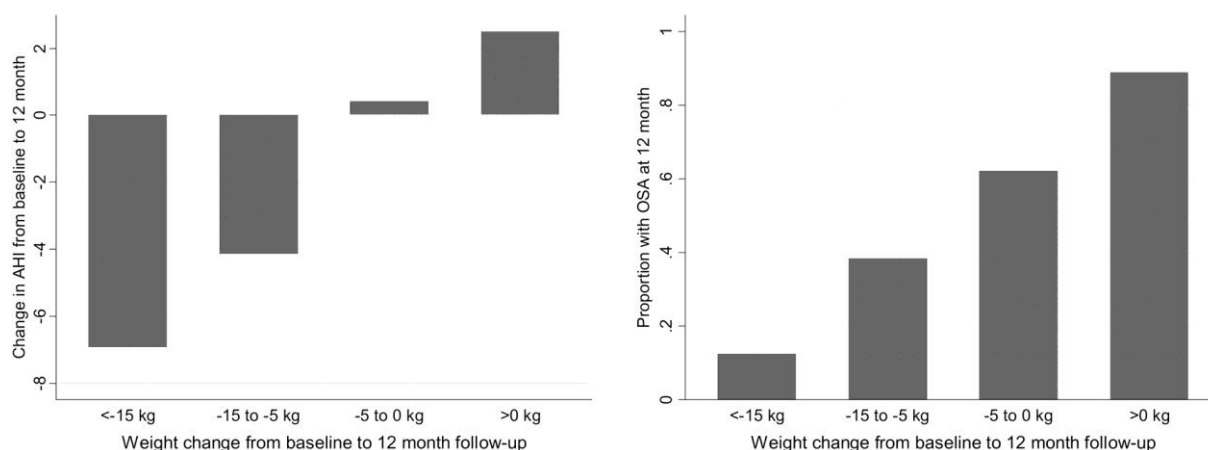


Figure 6 : Relation perte de poids et IAH (gauche) ou persistance du SAOS (droite).

Ces mesures devront être adaptées à l'intensité de cette obésité, allant ainsi de simples conseils alimentaires au by-pass gastrique pour les cas les plus sévères, en passant par la prise en charge nutritionnelle globale pluridisciplinaire. La prévalence du SAOS chez les obèses sévères est telle qu'il est recommandé de dépister systématiquement ces populations par une des techniques décrites précédemment.

En dehors de ces effets directs, ces MHD permettent également une réduction du risque cardio-vasculaire global.

## **2) Traitement mécanique : intérêts et limites de la CPAP.**

Le traitement mécanique de l'hyper-résistance des voies aériennes supérieures est essentiellement basé sur un dispositif de pression positive continue (PPC, ou CPAP en anglais, pour Continue Positive Airway Pressure).

Ce dispositif consiste à appliquer aux patients lors du sommeil une pression d'air, permettant de dilater les voies aériennes supérieures partiellement obstruées, afin de rétablir un flux ventilatoire le plus physiologique possible (Figure 7). La pression qu'il est nécessaire d'exercer est patient-dépendante et doit être adaptée au début de chaque traitement. Plusieurs techniques de titration peuvent être proposées au patient, telles que l'auto-titration à domicile via un appareil d'auto-CPAP, ou la titration en laboratoire du sommeil sous PSG avec utilisation de l'appareil de CPAP. Dans ce dernier cas, un technicien va augmenter la pression positive de manière progressive, par paliers, jusqu'à obtenir une disparition de tous les évènements respiratoires, et ce à tous les stades du sommeil.

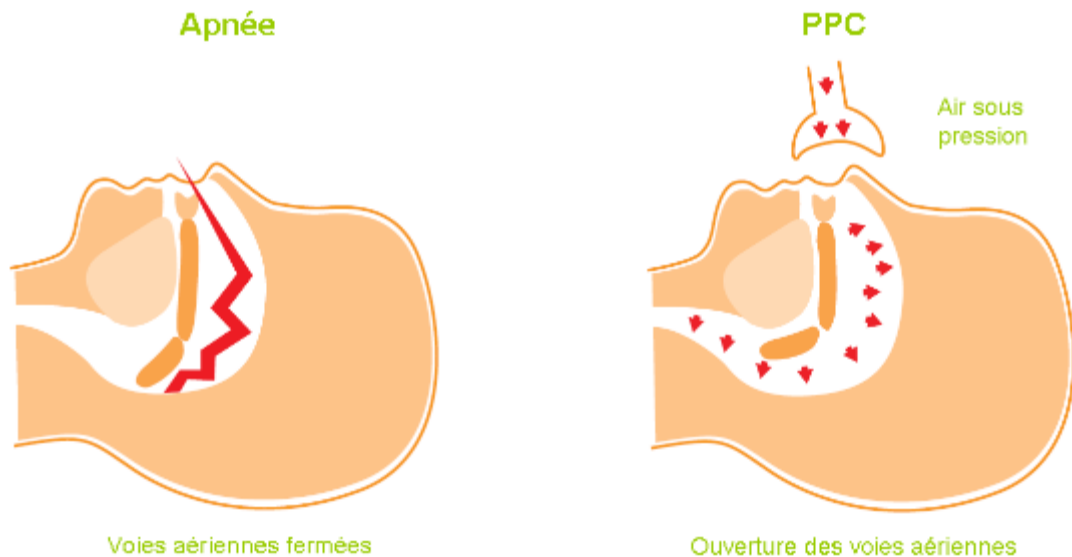


Figure 7 : Principe du traitement par CPAP (d'après Vitalaire, société Air Liquide).

La CPAP présente plusieurs intérêts majeurs : utilisée durant tout ou une partie du sommeil, elle permet l'amélioration d'un certain nombre de paramètres :

- **Subjectifs :** amélioration de la qualité de vie (44), notamment de la somnolence diurne, dès 6 mois de traitement,
- **Objectifs :**
  - Amélioration de critères ventilatoires (IAH...),
  - Diminution du risque cardio-vasculaire (voir Figure 8) :
    - Réduction de l'HTA (45, 46),
    - Réduction de la fréquence d'apparition d'évènements cardiovasculaires (47),
    - Réduction de la mortalité cardiovasculaire globale (48),
    - Il est cependant important de noter que la CPAP semble avoir un effet plus discuté sur le risque cardiovasculaire en cas de syndrome métabolique associé (49).

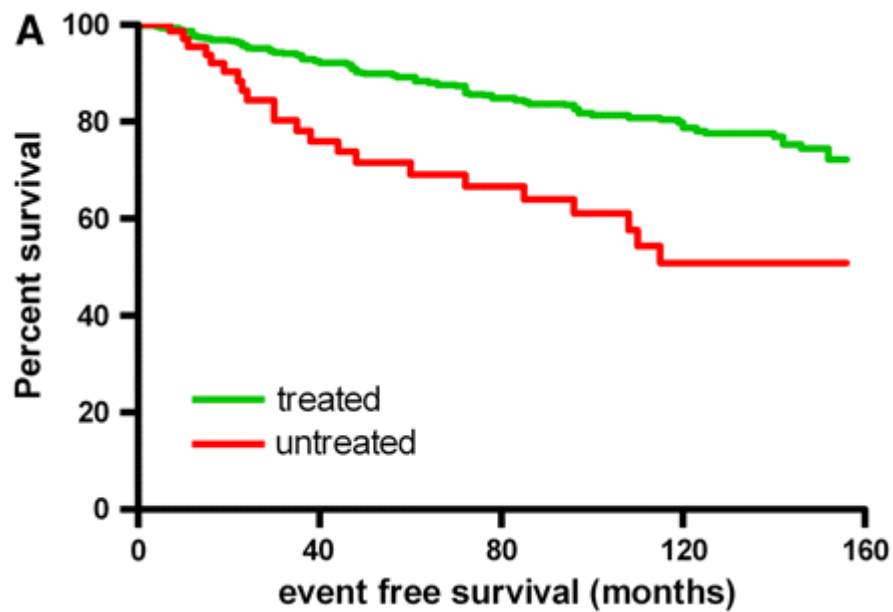


Figure 8 : Survie sans évènement cardiovasculaire : patients CPAP vs. non traités (47).

Ce dispositif est cependant assez lourd et la compliance des patients n'est pas toujours optimale. On considère comme observant un patient utilisant sa CPAP au moins 4 heures par nuit, durée sous laquelle le bénéfice apporté par ce traitement devient nul ou insuffisant.

Une autre approche mécanique consiste en l'utilisation d'orthèse d'avancée mandibulaire (Figure 9) qui, en modifiant le positionnement de la mandibule pendant la nuit, permet une baisse des résistances au flux ventilatoire.

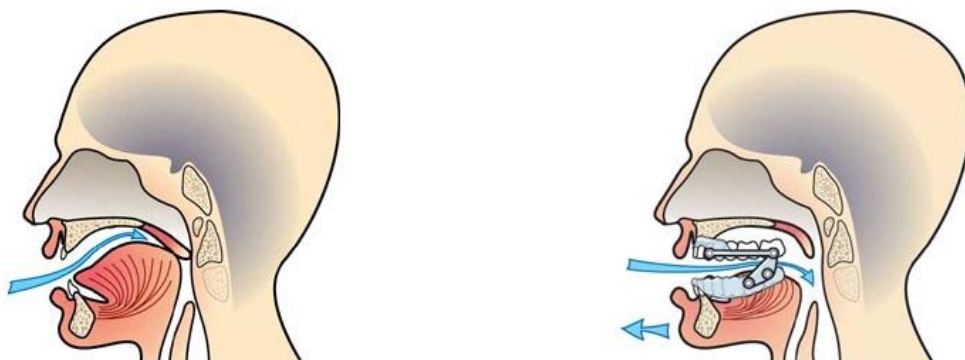


Figure 9 : Positionnement et effet sur le flux ventilatoire d'une orthèse d'avancée mandibulaire.

### **3) Traitements pharmacologiques cardiovasculaires : quelle place ?**

A l'heure actuelle, aucun traitement pharmacologique n'a fait ses preuves ni en termes de guérison ni en termes d'amélioration du SAOS.

L'utilisation de médicaments n'a aujourd'hui que pour seul objectif de réduire le risque cardiovasculaire, afin de minimiser la morbi-mortalité associée. Les traitements pharmacologiques visent à contrer les effets physiologiques et métaboliques du SAOS, et se basent notamment sur l'utilisation d'antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou IEC, ARA-II) ou de normolipémiants (statines notamment).

Parmi les molécules utilisées, celles de la famille des ARA-II ont fait leurs preuves en tant qu'antihypertenseurs, permettant la réduction du risque cardiovasculaire(50).

#### **F. Pharmacologie de l'Angiotensine-II.**

L'Angiotensine-II (Ang II) est la principale molécule endogène vasopressive de l'organisme. S'il a été montré que l'Ang-II joue un rôle dans les voies de signalisation tyrosine-kinase (51) et dans la production d'espèces réactives de l'oxygène (par activation des NAD[P]H oxydases (52)), on lui décrit classiquement au moins deux récepteurs couplés aux protéines-G, à 7 domaines transmembranaires (53, 54) :

- **Récepteur AT-1 (359 acides aminés)** : il est le principal responsable des effets physiopathologiques de l'Ang-II. La transduction du signal est complexe et implique notamment PKC, PLD, PLA<sub>2</sub>, l'adénylate cyclase et



divers canaux ioniques (55).. De nombreuses fonctions lui sont rattachées :

- Au niveau cérébral : l'Ang-II a une action centrée sur l'homéostasie hydro-électrolytique. Elle participe au contrôle de la pression artérielle, de la sensation de soif, et de l'appétence pour le sel,
- Au niveau antéhypophysaire : l'Ang-II stimule la production de prolactine et la prolifération des cellules mammothrophes,
- Au niveau rénal : l'Ang-II entraîne une accentuation de la réabsorption de  $\text{Na}^+$  (rétention hydrosodée) et une élévation de l'excrétion de protons (alcalose métabolique),
- Au niveau de la corticosurrénale : l'Ang-II active la synthèse d'aldostérone, un des principaux minéralocorticoïdes endogènes,
- Au niveau cardiaque : il a été démontré une implication du couple Ang-II / AT-1 dans le développement des hypertrophies cardiaques. On observe dans un premier temps une accumulation de collagène dans la matrice extracellulaire cardiaque (56), résultant d'une part d'un excès de production (par stimulation des fibroblastes), d'autre part d'une inhibition de sa dégradation (par blocage de l'activité MMP-1). Dans un second temps, après une exposition prolongée, des effets mitogènes et prolifératifs sont observés (57), accentuant l'hypertrophie. L'Ang-II a également une action inotrope positive,
- Au niveau de la cellule musculaire lisse vasculaire : Ang-II stimule sa contraction et sa migration par divers mécanismes (Figure 10) :
  - L'activation classique des RCPG est responsable d'une stimulation de la PLC, de la  $\text{PLA}_2$  et de la PLD (55),

généralisant divers messagers seconds tels que l'IP<sub>3</sub> et le DAG, ou l'AA. Ceux-ci seront responsables d'une part de la mobilisation des stocks calciques contenus dans les réticulums sarcoplasmiques, accentuant les interactions actine-myosine, et d'autre part d'une augmentation des métabolites de l'AA tels que les leucotriènes (58) et le thromboxane A<sub>2</sub>,

- L'activation des NAD[P]H oxydases membranaires induit la production de radicaux oxygénés superoxyde et peroxyde d'hydrogène. Ils vont exercer des rôles de messagers seconds en modulant l'activité des tyrosines phosphatases par modification des résidus cystéines (59). Ils sont également capables d'inactiver le NO vasodilatateur, et d'induire un environnement pro-inflammatoire via production de cytokines et recrutement de monocytes circulants (60),
- L'activation de nombreuses voies de signalisation faisant entrer en jeu des récepteurs à activité tyrosine-kinase pro-mitogènes (MAPK, JAK-STAT, PDGF-r, EGF-r...) provoque la différenciation, la prolifération, la migration et l'hypertrophie de la cellule musculaire lisse vasculaire.



- Implication dans la régulation de la pression artérielle et donc dans la physiopathologie de l'HTA,
- Implication dans la dysfonction endothéliale : l'Ang-II modifie l'équilibre oxydo-réducteur au sein de la cellule endothéliale. Ce déséquilibre perturbe la vasodilatation NO-médiée, active la transcription de NF- $\kappa$ B et stimule l'expression de facteurs de recrutement cellulaires (VCAM-1) (62, 63). Cet ensemble de mécanismes est reconnu comme pro-athérogène,
- Implication dans la thrombogénèse : au sein de la paroi vasculaire, Ang-II est responsable d'une augmentation de l'expression des ARN<sub>m</sub> de PAI-1, principal inhibiteur des activateurs physiologiques du plasminogène, responsables de la thrombolyse. Cette stimulation a donc un effet pro-thrombotique,
- Implication dans l'inflammation vasculaire : par la libération d'eicosanoides (leucotriènes et thromboxane, comme déjà mentionné). De plus, par son effet activateur de NF- $\kappa$ B, l'Ang-II induit la production de diverses adhésines, sélectines et cytokines pro-inflammatoires (notamment VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, IL-6, IL-8 ou IL-18) (61). Ces molécules ont un rôle central dans le développement de la plaque d'athérome,
- Implication dans le remodelage vasculaire : Ang-II a des effets similaires à un facteur de croissance. Elle peut être responsable d'une prolifération, d'une hypertrophie, d'une différenciation ou de l'apoptose (64), selon le type cellulaire et l'environnement local (cytokines notamment). Ang-II est également responsable d'une activation des MMP,
- Implication dans le métabolisme de la matrice extracellulaire : Ang-II stimule la production de matrice extracellulaire et inhibe sa dégradation

(56). Cette accumulation à proximité des cellules musculaires lisses entre en jeu dans le développement de l'athérosclérose.

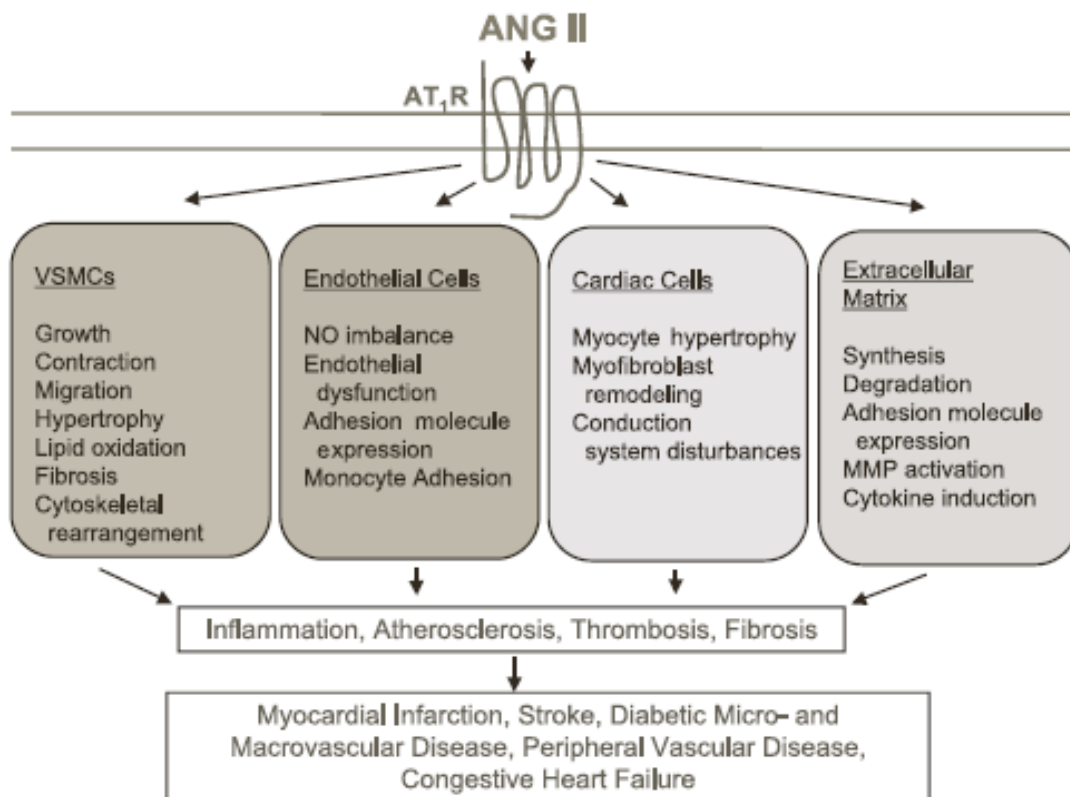


Figure 11 : Ang-II et pathogénie vasculaire (14).

## G. Pharmacologie du Valsartan (65).

Le Valsartan est un antagoniste spécifique et puissant des récepteurs à l'Ang-II, avec une sélectivité pour l'AT-1 par rapport à l'AT-2 de 20000 pour 1. Il n'a pas d'autres cibles pharmacologiques identifiées à ce jour.

Le Valsartan est administré per os, sous forme de comprimés (40, 80 et 160mg). La biodisponibilité est de l'ordre de 25%, et le T<sub>max</sub> est atteint au bout de 2 à 4 heures. Il existe une forte interaction d'absorption avec le bol alimentaire, celui-ci pouvant réduire de moitié les C<sub>max</sub> et AUC. Cependant, cette différence de pharmacocinétique n'est pas cliniquement significative, et n'impose pas de modalités particulières de prise. Il existe une diffusion tissulaire modérée (VD = 17L), ainsi

qu'une forte fixation aux protéines plasmatiques (environ 95%, principalement à l'albumine). Le Valsartan est minoritairement métabolisé en composés inactifs (de l'ordre de 20% de la dose). L'excrétion est majoritairement biliaire (80%), et dans une moindre mesure urinaire. La demi-vie d'élimination est de 6h.

Compte tenu de ces propriétés pharmacocinétiques, il n'existe pas de précautions particulières à prendre chez les personnes âgées ou les insuffisants rénaux non terminaux. Le Valsartan sera utilisé avec prudence chez les insuffisants hépatocellulaires légers à modérés.

Les deux indications principales sont l'hypertension artérielle essentielle et l'insuffisance cardiaque. Le Valsartan est également utilisé dans le post-infarctus du myocarde. Les seules contre-indications sont les insuffisances hépatocellulaires sévères, l'hypersensibilité, la grossesse dès le 2<sup>ème</sup> trimestre, ainsi que la sténose bilatérale des artères rénales (ou unilatérale en cas de rein unique).

Les associations médicamenteuses contre-indiquées et déconseillées évoluent régulièrement :

- De par son effet hyperkaliémiant, l'association du Valsartan avec tout autre médicament potentiellement hyperkaliémiant est déconseillée (IEC, héparine, diurétiques d'épargne potassique, sels potassiques per os...),
- La triple association ARA-II + IEC + Diurétique d'épargne potassique, si elle n'est plus formellement contre-indiquée, reste fortement déconseillée du fait du risque d'hyperkaliémie. Elle imposera des dosages réguliers du potassium plasmatique,

- Ont été observées des élévations de la lithémie chez les patients traités par sels de lithium et Valsartan. En cas d'association entre les deux médicaments, une surveillance accrue de la lithémie est recommandée,
- L'association avec les AINS nécessite une surveillance de la fonction rénale, compte-tenu du risque d'insuffisance rénale aiguë.

Le Valsartan n'est que rarement responsable d'effets indésirables. Les plus fréquents sont l'hyperkaliémie, les hypotensions orthostatiques, les hypotensions brutales en cas de déplétion hydrosodée préalable, et les réactions d'angioedème.

A la différence des IEC, qui agissent selon la même finalité biologique mais via une pharmacodynamie différente, les ARA-II n'ont aucune activité inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène. Cette dernière se trouve également impliquée dans la dégradation des bradykinines, dont l'accumulation est responsable d'un des effets indésirables majeurs des IEC : la toux sèche. Celle-ci n'est donc pas censée exister avec les ARA-II. Cependant, la fréquence effectivement rapportée n'est pas négligeable (estimée entre 1% et 1‰).

### **III. Travail original.**

---

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de la CPAP d'une part dans la réduction du risque cardiovasculaire chez des patients SAOS, d'autre part dans l'amélioration des paramètres inflammatoires : normalisation de la production de LTB<sub>4</sub> chimio-induite sur des PNN isolés (5), et réduction des taux de CRP circulants (66). De plus, plusieurs études ont montré que les effets vasculaires, notamment vasoconstricteurs, de l'Ang II étaient médiés en partie par les CysLTs (58) et le TXB<sub>2</sub> (67). Enfin, plusieurs auteurs suggèrent un effet bénéfique des ARA-II sur les médiateurs biologiques de l'inflammation (7-9).

Il n'existe cependant pas de comparaison entre les effets d'un traitement mécanique (CPAP) et les effets d'un traitement pharmacologique sur le statut inflammatoire des patients SAOS.

#### **A. Objectifs de l'étude.**

Le but de cette étude est donc d'étudier les effets du Valsartan, de la CPAP et l'effet combiné de la CPAP + Valsartan sur la CRP<sub>us</sub> plasmatique, le LTE<sub>4</sub> urinaire, et le 11-TXB<sub>2</sub> urinaire.

#### **B. Matériel et méthodes.**

##### **1) Design de l'étude.**

Il s'agit d'une étude ancillaire de l'étude VALSAS (68) dont l'investigateur principal est le Pr Jean-Louis Pépin. Cette étude a été prospective, unicentrique, randomisée contrôlée en cross-over. Les critères d'inclusions ont été les suivants : patients majeurs avec SAOS diagnostiqué (IAH >15/h), également atteints d'HTA



avec PAS  $\geq$  140mmHg et/ou PAD  $\geq$ 90mmHg, et n'ayant jamais été traités ni par CPAP, ni par antihypertenseur.

Sur 47 patients-candidats, 14 n'entraient pas de le cadre des critères d'inclusion, et 5 entraient dans le cadre d'un des critères d'exclusion (insuffisance respiratoire, refus de participer, ou incapacité à donner un consentement libre et éclairé).

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge &gt; 18 ans,</li> <li>• IAH &gt; 15/h,</li> <li>• PAS <math>\geq</math> 140mmHg et/ou PAD <math>\geq</math>90mmHg,</li> <li>• Vierge de tout traitement anti-HTA / CPAP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance respiratoire,</li> <li>• Refus de participer,</li> <li>• Pas de consentement libre et éclairé.</li> </ul>

**Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion (68).**

Les 28 patients inclus ont été randomisés en 2 groupes de 14. Le premier groupe a été traité par Valsartan 160mg durant 8 semaines, tandis que le second était traité par CPAP contrôlée. Après 4 semaines de wash-out, les patients qui acceptèrent de continuer l'étude changèrent de traitement pour une nouvelle période de 8 semaines.

L'observance des deux traitements a été évaluée. Pour le Valsartan, le nombre de comprimés restant était compté à la fin des 8 semaines de traitement. Concernant la CPAP, un mouchard était placé dans le dispositif du patient et permettait de mesurer la durée effective d'utilisation de la machine. On considère que le patient est observant si sa CPAP est utilisée 4 heures ou plus par nuit.

Les patients qui présentaient à la fois une tension non contrôlée à l'issue de cette période et qui correspondaient au critère de bonne observance du traitement CPAP

s'engagèrent dans une dernière phase de 8 semaines, durant laquelle les deux traitements étaient administrés de manière conjointe.

Sur les 28 patients randomisés, 5 ont quitté l'étude prématurément (3 par refus de continuer, 2 suite à des effets indésirables). L'analyse a porté sur les 23 patients restant, dont 5 ont été considérés comme non compliant à la CPAP. Deux séries d'analyses statistiques ont donc été effectuées : une analyse en intention de traiter sur 23 patients, et une analyse *per protocole* sur 18 patients.

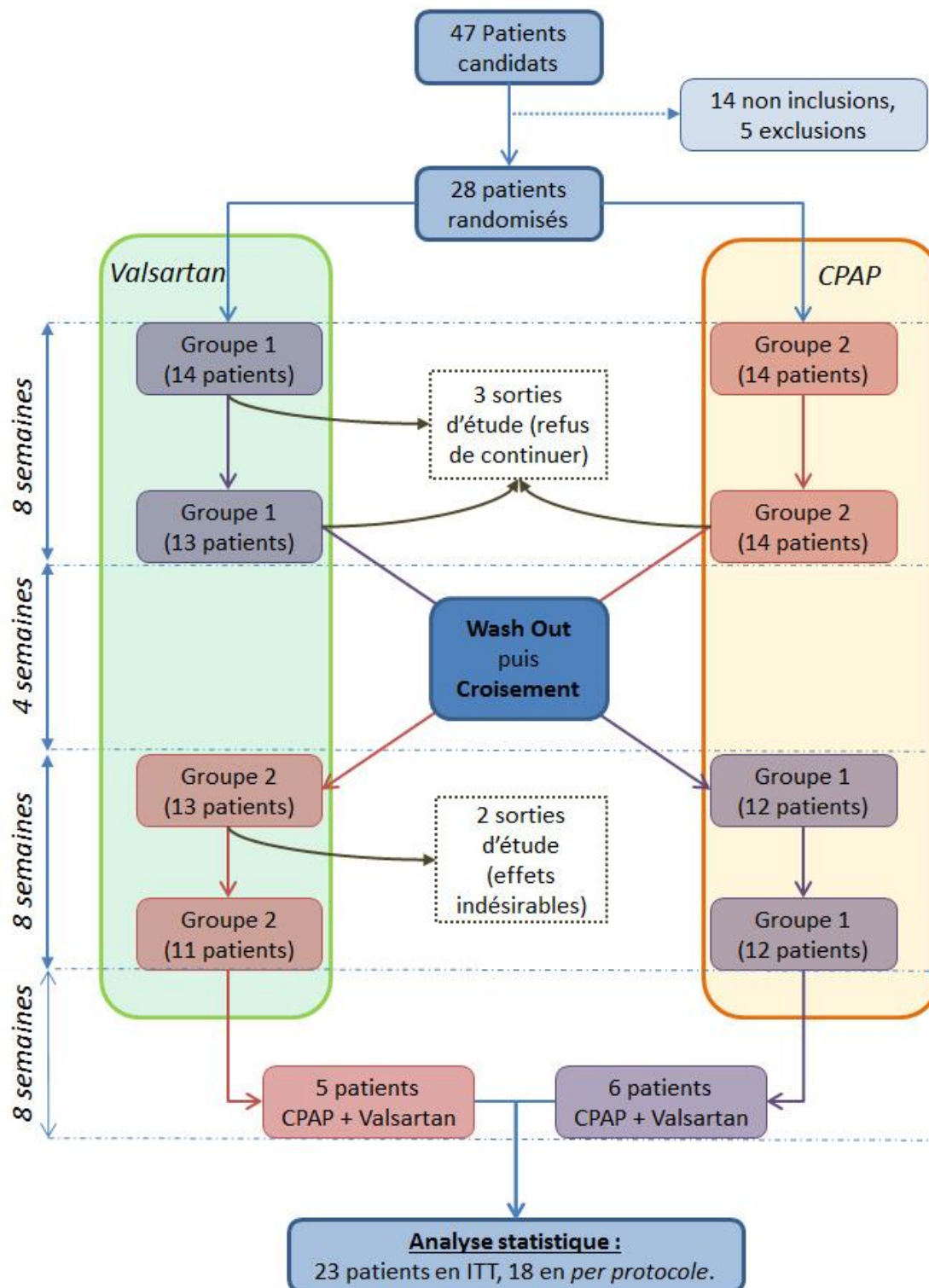


Figure 12 : Ventilation des participants (68).

## **2) Organisation des visites.**

Le suivi des patients s'est organisé sur 5 visites. Lors de chacune d'elles, une exploration cardiovasculaire et métabolique a été pratiquée, selon des méthodes cliniques et biologiques :

- Mesures polysomnographiques,
- Bilan lipidique (HDL-c, Cholestérol total, Triglycérides, LDL-c calculé selon Friedwald),
- Bilan inflammatoire (CRP<sub>us</sub> plasmatique, LTE<sub>4</sub> et 11-TXB<sub>2</sub> urinaires),
- Glycémie et insulínémie à jeun,
- Ionogramme, urée et créatinine plasmatiques,
- ECG, mesure des pressions artérielles cliniques et MAPA,
- Phénotypage cardiovasculaire (vélocité onde de pouls, distance aorto-fémorale).

Ce panel de 5 visites permet d'encadrer et de monitorer les patients, notamment aux moments clefs du protocole :

- **Visite 1** : se déroule à J0. Le patient est randomisé dans un des deux groupes. On lui remet le traitement qui lui est affecté (Valsartan ou CPAP),
- **Visite 2** : se déroule à S8, après la première période de traitement. L'observance et les effets indésirables relatifs au premier traitement y sont notamment évalués,
- **Visite 3** : se déroule à S12, à l'issue des 4 semaines de wash-out. On remet au patient son deuxième traitement, après cross-over,
- **Visite 4** : se déroule à S20, à l'issue des 8 semaines de la seconde phase de traitement. On recueille là encore les observances et effets

indésirables. Selon les données obtenues (observance CPAP, mesures tensionnelles...), on décide ou non de faire participer chaque patient à la dernière phase du protocole. Si le patient entre dans les critères d'inclusions, les deux traitements lui sont remis de manière concomitante,

- **Visite 5** : se déroule à S28. Ne concernant que les patients sélectionnés à l'issue de V4, cette ultime visite évalue les effets du traitement combiné Valsartan + CPAP.

### **3) Méthodologies analytiques biologiques.**

Dans la suite de ce travail, ne sont détaillés que les paramètres analysés dans cette sous-étude, où ceux ayant une importance majeure pour le bon déroulement de l'étude et la sécurité du patient :

- Les dosages du  $\text{LTE}_4$  urinaire (69) et de  $11\text{-TXB}_2$  urinaire ont été réalisés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem selon une méthode précédemment décrite (33, 70). Les résultats sont obtenus en concentration de  $\text{LTE}_4$  et de  $11\text{-TXB}_2$   $\text{LTE}_4$  par rapport à la créatininurie mesurée sur le même échantillon,
- La  $\text{CRP}_{\text{us}}$  plasmatique a été mesurée sur analyseurs multiparamétriques en immunoturbidimétrie,
- La créatinine plasmatique est dosée par la technique de Jaffé compensée (colorimétrie cinétique). Il s'agit de mesurer l'absorption du complexe formé entre la créatinine et le picrate en milieu alcalin, et de compenser la surestimation produite par les protéines plasmatiques,
- L'activité ALAT plasmatique est mesurée par méthode enzymatique standardisée selon l'IFCC (International federation of clinical chemistry),

mesurant la variation d'absorbance du NADH à 339 nm en fonction du temps et en présence de pyridoxal-5-phosphate,

- L'activité ASAT plasmatique est mesurée selon une méthode enzymatique similaire aux ALAT.

#### **4) Méthodologies analytiques statistiques.**

Le risque de première espèce utilisé lors de l'ensemble de l'étude est de  $\alpha = 5\%$ . La normalité des données est évaluée par les tests de Skewness et de Kurtosis. Les données manquantes n'ont pas été remplacées. Plusieurs explorations statistiques ont été effectuées :

- **Comparaison des valeurs de base** entre chaque groupe via les tests de Student ou Mann-Whitney (si pas de normalité des données),
- **Comparaison des valeurs avant / après traitement** pour chaque groupe via les tests de Student en séries appariées ou Wilcoxon (si pas de normalité des données),
- **Analyse du cross-over** via les tests de Student ou Mann-Whitney (si pas de normalité des données). Quatre variables sont définies (Figure 13), correspondant à l'effet d'un traitement sur un groupe (différence « valeur du critère de jugement en fin de traitement » - « valeur du critère de jugement en début de traitement »). L'analyse se fait en trois étapes (voir Figure 14) (71) :
  - Etude de l'interaction entre les traitements (carryover). Le traitement par CPAP va-t-il influencer le traitement par Valsartan (et de quelle manière), et vice-versa. Si la réponse est oui, cette interaction est susceptible de compromettre l'étude : la période de

wash-out était sans doute trop courte. L'interaction est évaluée en comparant la somme des effets en phase 1 + 2 entre les deux groupes,

- Etude de l'effet traitement. Le traitement par Valsartan donne-t-il de meilleurs résultats sur le critère de jugement que la CPAP, et vice-versa. Cette analyse permet de comparer les deux traitements. Cet effet s'évalue en comparant (effet du premier traitement – effet du deuxième traitement) entre les deux groupes,
- Etude de l'effet ordre ou effet période. Le traitement par Valsartan ou CPAP est-il plus ou moins efficace lorsqu'il est donné en début ou en fin d'étude ? L'effet ordre est évalué en comparant par exemple (effet du Valsartan – effet de la CPAP) entre les deux groupes.

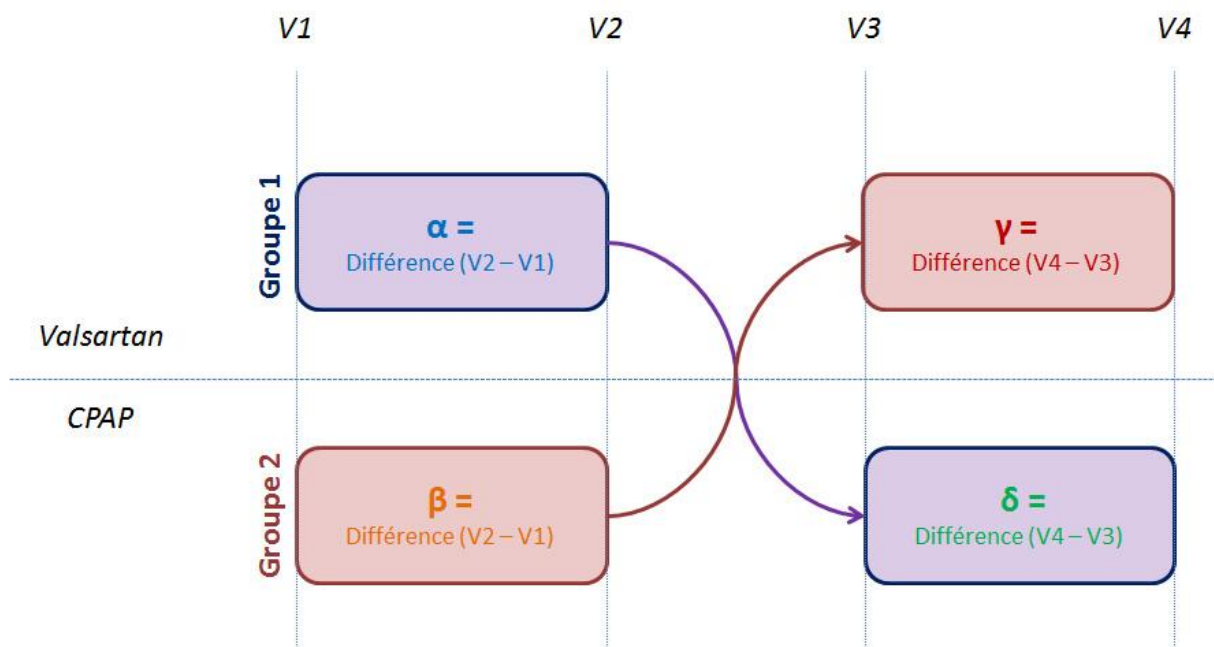


Figure 13 : Définition des variables pour l'analyse en Cross-over.

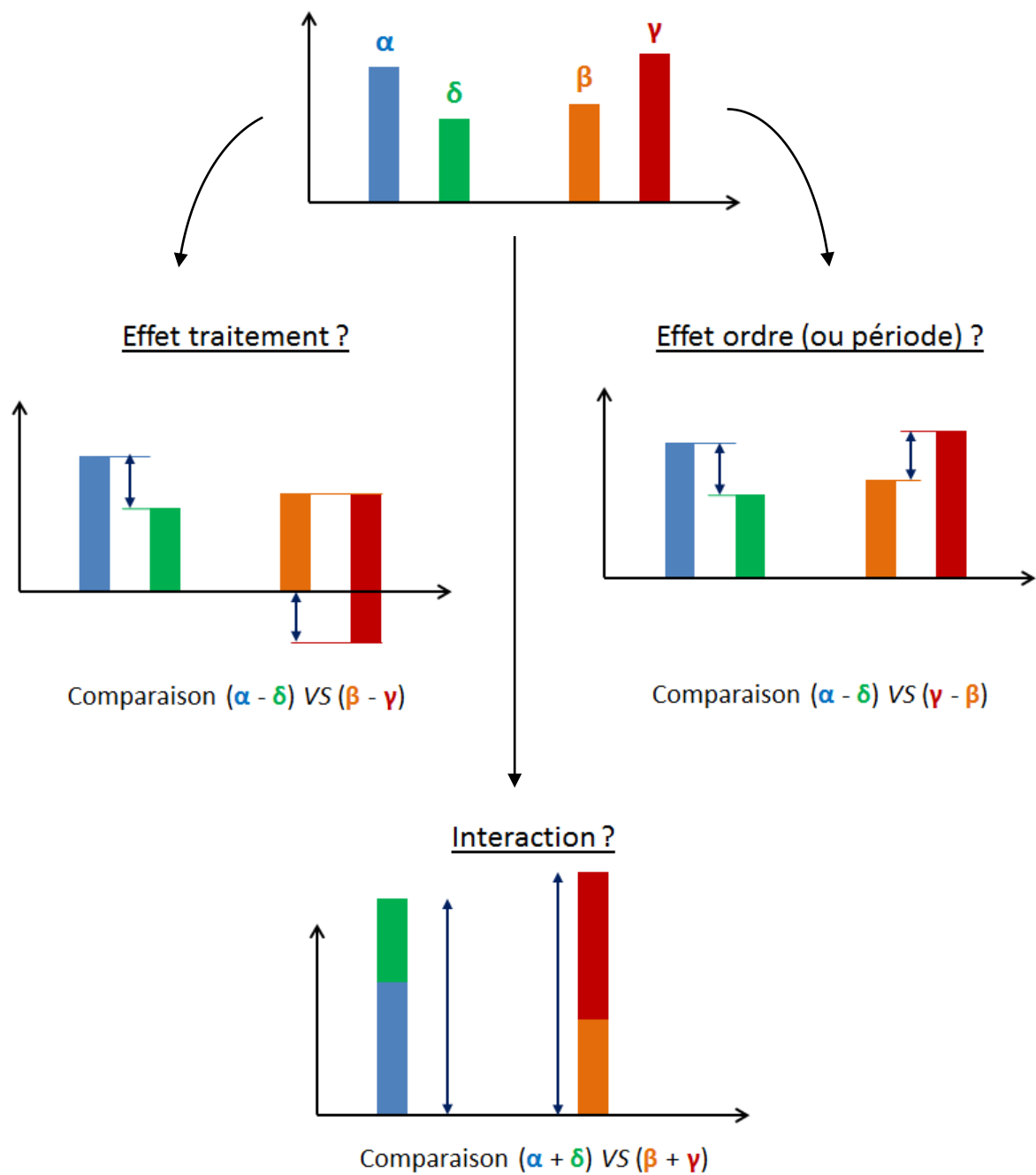


Figure 14 : Représentation schématique de l'analyse du cross-over.



## C. Résultats.

### 1) Description de la population.

Les principales caractéristiques des patients lors de la visite V1 sont détaillées ci-après (Tableau 2). La randomisation a permis d'obtenir des groupes homogènes et comparables concernant l'immense majorité des paramètres recueillis. Cependant, il est à noter que les deux groupes ont une moyenne d'âge statistiquement différente (au seuil  $\alpha = 5\%$ , et même au seuil  $\alpha = 1\%$ ).

	Valsartan d'abord		CPAP d'abord		Ensemble	
Sexe (% hommes)	0,86	± 0,18	0,71	± 0,24	0,79	± 0,15
Age (années)	60,71*	± 3,36	52,07*	± 4,97	56,39	± 3,28
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,74	± 2,76	28,97	± 3,01	28,86	± 1,91
Obèses (%)	36	± 25	36	± 25	36	± 0,18
Poids recommandé (%)	14	± 18	14	± 18	14	± 0,13
En surpoids (%)	50	± 26	50	± 26	50	± 19
Ratio taille/hanches	0,98	± 0,05	0,95	± 0,04	0,96	± 0,03
IAH (/h)	33,51	± 9,50	28,19	± 11,17	30,85	± 6,91
SaO <sub>2</sub> moy (%)	93,29	± 1,46	93,39	± 1,20	93,34	± 0,88
Temps passé à SaO <sub>2</sub> <90% (%)	14,68	± 15,50	7,29	± 9,93	10,98	± 8,70
LTE <sub>4</sub> (pg/mg de créatinine urinaire)	82,05	± 18,84	63,54	± 21,22	73,16	± 13,60
11-TXB <sub>2</sub> (pg/mg de créatinine urinaire)	702,36	± 325,5	532,85	± 295,12	624,67	± 270,51
HDL-c (g/L)	0,53	± 0,08	0,65	± 0,13	0,59	± 0,08
LDL-c (g/L)	1,34	± 0,16	1,36	± 0,12	1,35	± 0,09
Cholestérol Total (g/L)	2,07	± 0,20	2,23	± 0,14	2,15	± 0,12
Triglycérides (g/L)	1,01	± 0,18	1,15	± 0,28	1,08	± 0,16
CRP <sub>us</sub> (mg/L)	3,59	± 5,00	2,73	± 3,44	3,16	± 2,83
Glycémie à jeûn (mmol/L)	5,35	± 0,32	5,44	± 0,47	5,40	± 0,27
PAS moyenne (mmHg)	155,43	± 8,67	151,00	± 8,57	153,21	± 5,75
PAD moyenne (mmHg)	99,79	± 7,30	100,57	± 6,08	100,18	± 4,43

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à la visite d'inclusion.

Il s'agit d'une population très majoritairement masculine. La répartition en matière de morphologie est excellente et non différente entre les groupes, tant au niveau de l'IMC que des classes pondérales, ou encore du rapport taille/hanches. Les classes pondérales utilisées (Tableau 3 : Classification de l'IMC(72).) sont celles recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé (72). Moins de 15% de la population présente un poids normal, et l'IMC moyen observé est proche de 29kg/m<sup>2</sup>. Le rapport taille-hanches est élevé.

		IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Poids normal		18.5 – 24.9
Surpoids		25 – 29.9
Obésité	Classe I	30 – 34.9
	Classe II ou sévère	35 – 39.9
	Classe III ou massive	≥ 40

**Tableau 3 : Classification de l'IMC(72).**

Les données polysomnographiques sont très pathologiques (IAH et temps passé à une SaO<sub>2</sub> < 90% élevés ; SaO<sub>2</sub> moyenne basse), correspondant bien à une population atteinte de SAOS. L'IAH moyen est proche de 30, seuil classant le SAOS en stade « sévère ». Les pressions systoliques et diastoliques sont élevées, ce qui est concordant avec les critères d'inclusions.

Au niveau métabolique, le bilan lipidique est subnormal, avec néanmoins un cholestérol total moyen légèrement élevé. La population ne présentait pas de dyslipidémie majeure. La glycémie à jeun moyenne approche la borne supérieure de la normale sans toutefois la dépasser. En observant le détail des données, on remarque cependant plusieurs patients avec des glycémies nettement anormales.

Enfin les taux de  $CRP_{us}$ , de  $LTE_4$  et de  $11-TXB_2$ , supérieurs aux valeurs normales sans pour autant être extrêmement élevés, suggèrent un état inflammatoire chronique, à bas bruit, hors d'un contexte de poussée intense et aiguë.

## **2) Analyse du Cross-over.**

A cause de la non normalité de certaines données et de la taille de l'échantillon, les valeurs sont reportées de la manière suivante : *Médiane (premier quartile / dernier quartile)*.

### ***a. En intention de traiter.***

On observe tout d'abord qu'il n'existe pas d'interaction statistiquement significative entre les deux traitements, ce qui permet la poursuite de l'interprétation des données en Cross-over.

La plupart des tests sont non statistiquement significatifs (Tableau 4). Cependant, il existe une augmentation significative de la quantité de  $11-TXB_2$  excrétée par les patients après CPAP ( $p\text{-Value} < 0.05$ ). L'effet traitement n'est cependant pas significatif ( $p\text{-Value} = 0.23$ ).

On note également une tendance à un effet ordre concernant la  $CRP_{us}$ , qui reste cependant non significatif ( $p\text{-Value} = 0.094$ ).

		<b>LTE<sub>4</sub></b> (pg / mg de créa. U)	<b>11-TXB<sub>2</sub></b> (pg / mg de créa. U)	<b>CRP<sub>us</sub></b> (mg/L)
<b>n</b>		<b>17</b>	<b>16</b>	<b>20</b>
<b>Valsartan</b>	Avant	66,7 (40,8 / 99,5)	455,3 (331,0 / 858,9)	1,2 (0,9 / 1,4)
	Après	67,1 (35,1 / 117,6)	581,0 (337,4 / 842,8)	1,9 (0,9 / 2,6)
	<i>p-Value</i>	0,977	0,335	0,204
<b>CPAP</b>	Avant	56,5 (31,7 / 81,4)	443,1 (230,7 / 630,3)	1,0 (0,8 / 1,7)
	Après	49,9 (40,8 / 71,6)	655,6 (456,4 / 865,1)	1,2 (1,0 / 1,6)
	<i>p-Value</i>	0,975	<b>0,024</b>	0,600
<b>Interaction (<i>p-Value</i>)</b>		0,374	0,663	0,879
<b>Effet Traitement (<i>p-Value</i>)</b>		0,993	0,227	0,819
<b>Effet Ordre (<i>p-Value</i>)</b>		0,975	0,227	0,094

Tableau 4 : Analyse des marqueurs inflammatoires en intention de traiter.

### *b. Per protocole.*

L'effectif est plus restreint en *per protocole* qu'en intention de traiter, les patients mal-observants ayant été exclus de l'interprétation.

Là encore, il n'existe pas d'interaction significative, ce qui permet l'interprétation du reste des données.

Aucun résultat n'est ici significatif (Tableau 5). L'élévation du 11-TXB<sub>2</sub> retrouvée après CPAP dans l'analyse en intention de traiter n'est ici qu'une tendance (*p-Value* = 0.078).

Cependant, en cas de remplacement des données manquantes, cette élévation redevient significative (*p-Value* = 0.03). L'effet traitement, s'il reste quant à lui non significatif, s'approche nettement du seuil décisionnel (*p-Value* = 0.10).

		<b>LTE<sub>4</sub></b> (pg / mg de créa. U)	<b>11-TXB<sub>2</sub></b> (pg / mg de créa. U)	<b>CRP<sub>us</sub></b> (mg/L)
<b>n</b>		<b>13</b>	<b>12</b>	<b>15</b>
<b>Valsartan</b>	Avant	66,8 (49,8 / 99,6)	442,7 (331,1 / 778,3)	1,2 (0,9 / 2,2)
	Après	93,9 (30,5 / 121,3)	581,0 (420,1 / 813,7)	1,9 (1,0 / 2,4)
	<i>p-Value</i>	0,814	0,132	0,443
<b>CPAP</b>	Avant	56,5 (32,3 / 81,4)	443,1 (230,7 / 543,3)	1,4 (0,9 / 1,9)
	Après	49,9 (39,0 / 83,8)	640,6 (456,4 / 836,6)	1,2 (0,8 / 1,5)
	<i>p-Value</i>	0,704	0,078	0,459
<b>Interaction (<i>p-Value</i>)</b>		0,284	0,990	0,768
<b>Effet Traitement (<i>p-Value</i>)</b>		0,990	0,256	0,906
<b>Effet Ordre (<i>p-Value</i>)</b>		0,520	0,330	0,637

Tableau 5 : Analyse des marqueurs inflammatoires en per protocole.

### 3) Analyse de l'étude ouverte.

Seuls les patients à la fois inclus dans la troisième phase de traitement (CPAP + Valsartan) et observants tout au long de l'étude ont été analysés (n = 11). La seule différence significative porte sur la CRP<sub>us</sub> (Tableau 6), dont les valeurs diffèrent dans les trois groupes (*p-Value* = 0.033). Les tests post-hoc indiquent que la différence significative se situe entre le groupe Valsartan et le groupe CPAP dans lequel la CRP est significativement abaissée (*p-Value* = 0.010, comparaison au risque  $\alpha$  modifié selon la méthode de Bonferroni pour les tests multiples). A noter qu'il n'existe pas de différence significative entre le traitement combiné (Valsartan + CPAP) et les traitements isolés (CPAP ou Valsartan).

	<b>LTE<sub>4</sub></b> (pg / mg de créa. U)	<b>11-TXB<sub>2</sub></b> (pg / mg de créa. U)	<b>CRP<sub>us</sub></b> (mg/L)
<b>n</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>10</b>
<b>Valsartan</b>	104,1 (54,4 / 114,3)	851,9 (579,4 / 1129,0)	1,7 (1,2 / 2,1)
<b>CPAP</b>	78,5 (45,3 / 156,0)	869,0 (497,7 / 1388,0)	0,9 (0,7 / 1,3)
<b>Valsartan + CPAP</b>	74,5 (52,7 / 148,0)	726,8 (370,9 / 1251,4)	1,3 (0,7 / 2,2)
<b>p-Value (ANOVA)</b>	0,150	0,655	<b>0,033</b>
<b>p-Value Valsartan vs. CPAP</b>			<b>0,010</b>

Tableau 6 : Analyse des marqueurs inflammatoires sur la partie ouverte de l'étude. La p-Value ANOVA reflète l'intensité de la disparité globale entre les 3 groupes, sans apporter d'indication sur l'origine de celle-ci.

## D. Discussion.

Les taux basaux des trois marqueurs inflammatoires utilisés dans cette étude sont modérément élevés par rapport aux valeurs de références habituellement mentionnées dans la littérature. Ceci est donc en faveur d'un état inflammatoire à bas bruit, notion compatible avec les données concernant le lien inflammation / SAOS. Il faut cependant nuancer ces propos par le fait que les paramètres de dispersion des moyennes sont importants et génèrent de fait un IC<sub>95%</sub> conséquent, englobant par exemple assez largement les valeurs normales de CRP<sub>us</sub>.

L'étude visait d'une part à mettre en évidence un effet bénéfique du Valsartan sur ces trois marqueurs inflammatoires, et d'autre part à comparer cet effet à celui du traitement de référence (gold-standard : PPC).

Cette étude n'a pu mettre en évidence de variation des 3 marqueurs avant et après Valsartan. Les p-values observées restent en effet très largement au-dessus du seuil de significativité, tant dans l'analyse en ITT qu'en PP. Bien que ces résultats aient été obtenus sur un faible effectif, nos données suggèrent que le Valsartan soit dépourvu d'effet sur la composante inflammatoire associée au SAOS.

Les résultats concernant l'effet de la PPC vont dans le même sens. Les taux de  $CRP_{us}$ ,  $LTE_4$  et  $11-TXB_2$  ne sont pas significativement abaissés après 3 semaines de PPC. Ces résultats sont conformes à de précédentes études décrivant l'obésité comme facteur confondant de l'activation inflammatoire chez les patients SAOS. En effet, un traitement par CPAP d'au moins 3 mois diminue l'excrétion urinaire de  $LTE_4$  chez des patients avec un IMC normal, alors qu'elle est sans effet chez les patients en surcharge pondérale ou obèses (70). Dans notre étude, la majorité des patients sont en surcharge pondérale ou obèses, confirmant ainsi l'absence d'effet de la CPAP sur l'excrétion urinaire de  $LTE_4$  chez les patients avec un IMC élevé. De même, plusieurs études ont montré que la  $CRP_{us}$  n'était pas diminuée par un traitement efficace par CPAP en cas de surpoids ou d'obésité (73, 74). L'analyse sur le  $11-TXB_2$  en ITT est surprenante, mettant en évidence une élévation significative de celui-ci après traitement par PPC. Cependant le seuil de significativité n'est pas atteint lors de l'analyse PP. Là encore, l'obésité a été décrite comme étant un facteur confondant de l'activation de la voie des COX chez les patients SAOS (33).

L'analyse en cross-over ne révèle aucune donnée significative tant en ITT qu'en PP. Ces résultats plaident en faveur de l'absence d'effet de la PPC et du Valsartan sur l'inflammation. Les *p-values* des effets traitements semblent de plus relativement loin du seuil de significativité, rendant peu probable l'hypothèse d'un manque de puissance statistique.

Les résultats de cette étude mettent donc en exergue l'absence d'effet du Valsartan ou de la CPAP, et de leur combinaison, sur l'inflammation à bas bruit observée chez les patients SAOS. On retrouve dans la littérature un certain nombre d'études mettant en évidence les effets anti-inflammatoires des ARA-II (7-10). Les auteurs ont notamment screené les différentes molécules disponibles, et sont

parvenus à relier une partie de cette activité anti-inflammatoire avec la structure moléculaire. Il semblerait ainsi que cet effet s'explique notamment par des propriétés d'agoniste partiel PPAR-  $\gamma$ . Ces discordances entre nos résultats et les données de la littérature peuvent être expliquées par divers points :

- L'observance de la prise du comprimé est plus difficilement objectivable. En effet, si pour la PPC l'observance est facilement mesurable et normalisable via le dispositif électronique parfaitement objectif et contenu dans l'appareil, il n'en est pas de même pour la prise médicamenteuse. Cette mesure de l'observance est en effet évaluée par la quantité de doses unitaires ramenées par le patient. On mesure donc à cette occasion le nombre de comprimés ramenés par le patient, et non le nombre de comprimés effectivement absorbés dans les conditions pharmacologiques adaptées. Cependant, des mesures plus strictes de contrôle de l'observance (dosages sériques, dispensation unitaire avec contrôle de prise...) semblent particulièrement difficiles à mettre en place dans le modèle d'essais cliniques utilisé. Néanmoins, le traitement par Valsartan a entraîné une diminution de la PAS chez les patients SAOS (68), excluant ainsi tout problème d'observance médicamenteuse.
- On a vu que les effets anti-inflammatoires des ARA-II ont d'abord été attribués à l'effet agoniste PPAR- $\gamma$  de certaines de ces molécules, notamment l'Irbésartan. Or, de par sa structure, le Valsartan ne présente pas cette particularité pharmacologique. D'autres auteurs sont néanmoins parvenus à mettre en évidence un effet anti-inflammatoire indépendant de l'affinité pour les récepteurs PPAR- $\gamma$ , mais la littérature reste actuellement peu fournie à ce sujet (9, 10).



## **IV. Conclusions.**

---

Cette étude ancillaire, portant sur une population de 28 patients SAOS, n'a pas retrouvé d'effet du Valsartan ou de la CPAP sur les trois marqueurs inflammatoires considérés (CRP<sub>us</sub>, 11-TXB<sub>2</sub>, LTE<sub>4</sub>).

L'absence d'effet de la CPAP pourrait être attribuée à notre population majoritairement composée d'individus en surpoids, chez qui il a été démontré qu'un traitement efficace par CPAP ne permettait pas de normaliser le taux de marqueurs inflammatoires.

Le Valsartan est quant à lui en premier lieu un anti-hypertenseur. L'amélioration du risque cardiovasculaire dont il est responsable semblerait donc attribuable en premier lieu à ses effets normotenseurs, indépendamment d'éventuels effets sur l'inflammation, que notre étude n'a pas réussi à mettre en évidence.

Cette absence d'effet pourrait s'expliquer par l'absence de propriété agoniste PPAR-γ. Une comparaison entre le Valsartan et un ARA-II possédant cette propriété tel que l'Irbésartan sur deux groupes appariés en tous autres points pourrait permettre d'élucider le mécanisme sous-jacent.

## V. Bibliographie.

---

1. Hale CS. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease and mortality: the argument for causality. *J Insur Med.* 2005;37(4):272-82. Epub 2006/02/08.
2. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia--influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens.* 1997;15(12 Pt 2):1593-603. Epub 1998/03/06.
3. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007;131(2):453-9. Epub 2007/02/14.
4. Kanagy NL, Walker BR, Nelin LD. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension.* 2001;37(2 Pt 2):511-5. Epub 2001/03/07.
5. Lefebvre B, Pepin JL, Baguet JP, Tamsier R, Roustit M, Riedweg K, et al. Leukotriene B4: early mediator of atherosclerosis in obstructive sleep apnoea? *Eur Respir J.* 2008;32(1):113-20. Epub 2008/03/07.
6. Stanke-Labesque F, Pepin JL, de Jouvencel T, Arnaud C, Baguet JP, Petri MH, et al. Leukotriene B4 pathway activation and atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *J Lipid Res.* 2012;53(9):1944-51. Epub 2012/07/05.
7. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens.* 2007;21(1):20-7. Epub 2006/11/11.
8. Taguchi I, Toyoda S, Takano K, Arikawa T, Kikuchi M, Ogawa M, et al. Irbesartan, an angiotensin receptor blocker, exhibits metabolic, anti-inflammatory and antioxidative effects in patients with high-risk hypertension. *Hypertens Res.* 2013. Epub 2013/02/22.
9. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension.* 2004;43(5):993-1002. Epub 2004/03/10.
10. Iwashita M, Sakoda H, Kushiyaama A, Fujishiro M, Ohno H, Nakatsu Y, et al. Valsartan, independently of AT1 receptor or PPARgamma, suppresses LPS-induced macrophage activation and improves insulin resistance in cocultured adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302(3):E286-96. Epub 2011/11/03.
11. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1217-39. Epub 2002/05/07.
12. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation.* 2005;111(15):1978-84. Epub 2005/04/20.
13. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22(5):667-89. Epub 1999/08/18.
14. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, Ferguson K, Fitzpatrick M, George C, et al. Canadian Thoracic Society guidelines: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults. *Can Respir J.* 2006;13(7):387-92. Epub 2006/10/13.
15. Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, Staley B, Benediktsdottir B, Olafsson I, et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory

markers C-reactive protein and interleukin-6: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep*. 2012;35(7):921-32. Epub 2012/07/04.

16. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132. Epub 2009/08/19.

17. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1797-804. Epub 2009/10/31.

18. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60. Epub 2010/07/14.

19. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84. Epub 2000/05/11.

20. Lin QC, Zhang XB, Chen GP, Huang DY, Din HB, Tang AZ. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome in nonobese adults. *Sleep Breath*. 2012;16(2):571-8. Epub 2011/06/18.

21. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(5):703-15. Epub 2010/11/30.

22. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, Hill A, Zizi F, Brown C, et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath*. 2012. Epub 2012/08/21.

23. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, Aguilar MI, Snyder CR, Wingerchuk D, et al. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist*. 2010;16(4):269-73. Epub 2010/07/02.

24. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(9):1512-31. Epub 1995/09/01.

25. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8. Epub 2005/06/29.

26. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(9):1370-80. Epub 2002/09/17.

27. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):613-8. Epub 2005/05/20.

28. Turmel J, Series F, Boulet LP, Poirier P, Tardif JC, Rodes-Cabeau J, et al. Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: an intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol*. 2009;132(2):203-9. Epub 2008/01/29.

29. Arnaud C, Dematteis M, Pepin JL, Baguet JP, Levy P. Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis. *Semin Immunopathol*. 2009;31(1):113-25. Epub 2009/05/01.

30. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005;128(5):3407-12. Epub 2005/11/24.

31. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):706-12. Epub 2007/06/09.
32. Brink C, Dahlen SE, Drazen J, Evans JF, Hay DW, Nicosia S, et al. International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors. *Pharmacol Rev*. 2003;55(1):195-227. Epub 2003/03/05.
33. Gautier E, Arnaud C, Back M, Pepin JL, Petri MH, Baguet JP, et al. Intermittent hypoxia activated cyclooxygenase pathway: role in atherosclerosis. *Eur Respir J*. 2012. Epub 2012/10/13.
34. Huang SK, Peters-Golden M. Eicosanoid lipid mediators in fibrotic lung diseases: ready for prime time? *Chest*. 2008;133(6):1442-50. Epub 2008/06/25.
35. Capra V, Back M, Barbieri SS, Camera M, Tremoli E, Rovati GE. Eicosanoids and their drugs in cardiovascular diseases: focus on atherosclerosis and stroke. *Med Res Rev*. 2013;33(2):364-438. Epub 2012/03/22.
36. Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S, Weng W, Freeman A, Showell HJ. Leukotriene B4 receptor antagonism reduces monocytic foam cells in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(3):443-9. Epub 2002/03/09.
37. Back M, Sultan A, Ovchinnikova O, Hansson GK. 5-Lipoxygenase-activating protein: a potential link between innate and adaptive immunity in atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circ Res*. 2007;100(7):946-9. Epub 2007/03/24.
38. Cipollone F, Mezzetti A, Fazia ML, Cuccurullo C, Iezzi A, Uchino S, et al. Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(8):1665-70. Epub 2005/06/04.
39. Zhou YJ, Wang JH, Li L, Yang HW, Wen de L, He QC. Expanding expression of the 5-lipoxygenase/leukotriene B4 pathway in atherosclerotic lesions of diabetic patients promotes plaque instability. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;363(1):30-6. Epub 2007/09/11.
40. Back M, Bu DX, Branstrom R, Sheikine Y, Yan ZQ, Hansson GK. Leukotriene B4 signaling through NF-kappaB-dependent BLT1 receptors on vascular smooth muscle cells in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(48):17501-6. Epub 2005/11/19.
41. Ingelsson E, Yin L, Back M. Nationwide cohort study of the leukotriene receptor antagonist montelukast and incident or recurrent cardiovascular disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):702-7 e2. Epub 2012/01/17.
42. Anandam A, Akinnusi M, Kufel T, Porhomayon J, El-Solh AA. Effects of dietary weight loss on obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2012. Epub 2012/03/01.
43. Tuomilehto HP, Seppa JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(4):320-7. Epub 2008/11/18.
44. Avlonitou E, Kapsimalis F, Varouchakis G, Vardavas CI, Behrakis P. Adherence to CPAP therapy improves quality of life and reduces symptoms among obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep Breath*. 2012;16(2):563-9. Epub 2011/06/15.
45. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):587-96. Epub 2012/10/16.

46. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-23. Epub 2007/06/06.
47. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1274-80. Epub 2007/08/04.
48. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P, Soler-Cataluna JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Moron I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909-16. Epub 2012/09/18.
49. Oktay B, Akbal E, Firat H, Ardic S, Kizilgun M. CPAP treatment in the coexistence of obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome, results of one year follow up. *Acta Clin Belg*. 2009;64(4):329-34. Epub 2009/10/09.
50. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(2):131-42. Epub 2012/12/12.
51. Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol*. 2006;20(5):953-70. Epub 2005/09/06.
52. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*. 2000;86(5):494-501. Epub 2000/03/17.
53. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52(3):415-72. Epub 2000/09/08.
54. Mogi M, Iwai M, Horiuchi M. Emerging concepts of regulation of angiotensin II receptors: new players and targets for traditional receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(12):2532-9. Epub 2007/08/25.
55. Ushio-Fukai M, Alexander RW, Akers M, Lyons PR, Lassegue B, Griendling KK. Angiotensin II receptor coupling to phospholipase D is mediated by the betagamma subunits of heterotrimeric G proteins in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol*. 1999;55(1):142-9. Epub 1999/01/12.
56. Brilla CG, Rupp H, Funck R, Maisch B. The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodelling in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl O:107-9. Epub 1995/12/01.
57. Weber H, Taylor DS, Molloy CJ. Angiotensin II induces delayed mitogenesis and cellular proliferation in rat aortic smooth muscle cells. Correlation with the expression of specific endogenous growth factors and reversal by suramin. *J Clin Invest*. 1994;93(2):788-98. Epub 1994/02/01.
58. Stanke-Labesque F, Devillier P, Bedouch P, Cracowski JL, Chavanon O, Bessard G. Angiotensin II-induced contractions in human internal mammary artery: effects of cyclooxygenase and lipoxygenase inhibition. *Cardiovasc Res*. 2000;47(2):376-83. Epub 2000/08/18.
59. Salmeen A, Barford D. Functions and mechanisms of redox regulation of cysteine-based phosphatases. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(5-6):560-77. Epub 2005/05/14.
60. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, Kunsch C, Rosen CA, Ahmad M, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are

- regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1866-74. Epub 1993/10/01.
61. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292(1):C82-97. Epub 2006/07/28.
  62. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*. 1996;97(8):1916-23. Epub 1996/04/15.
  63. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(3):645-51. Epub 2000/03/11.
  64. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension*. 2001;37(4):1047-52. Epub 2001/04/17.
  65. Valsartan. Vidal. 2012.
  66. Panoutsopoulos A, Kallianos A, Kostopoulos K, Seretis C, Koufogiorga E, Protogerou A, et al. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea. *Med Sci Monit*. 2012;18(12):CR747-51. Epub 2012/12/01.
  67. Yanagisawa H, Morrissey J, Morrison AR, Purkerson ML, Klahr S. Role of ANG II in eicosanoid production by isolated glomeruli from rats with bilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol*. 1990;258(1 Pt 2):F85-93. Epub 1990/01/01.
  68. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):954-60. Epub 2010/06/05.
  69. Hardy G, Boizel R, Bessard J, Cracowski JL, Bessard G, Halimi S, et al. Urinary leukotriene E4 excretion is increased in type 1 diabetic patients: a quantification by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2005;78(1-4):291-9. Epub 2005/11/24.
  70. Stanke-Labesque F, Back M, Lefebvre B, Tamisier R, Baguet JP, Arnol N, et al. Increased urinary leukotriene E4 excretion in obstructive sleep apnea: effects of obesity and hypoxia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):364-70, 70 e1-2. Epub 2009/07/15.
  71. Hills M, Armittage P. The two-period cross-over clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 13-20.
  72. BMI classification. World Health Organization. 2004.
  73. Harsch IA, Koenig C, Wallaschofski H, Schahin SP, Hahn EG, Ficker JH, et al. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome--the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit*. 2004;10(9):CR510-5. Epub 2004/08/26.
  74. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, Almutairi S, Alharbi F, Lytwyn M, et al. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest*. 2012;141(3):674-81. Epub 2011/08/13.





# Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

TITRE

**Effet du Valsartan sur 3 marqueurs inflammatoires chez le sujet SAOS :  
comparaison à la CPAP.**

CONCLUSION

Cette étude ancillaire, portant sur une population de 28 patients SAOS, n'a pas retrouvé d'effet du Valsartan ou de la CPAP sur les trois marqueurs inflammatoires considérés (CRP<sub>us</sub>, 11-TXB<sub>2</sub>, LTE<sub>4</sub>).

L'absence d'effet de la CPAP pourrait être attribuée à notre population majoritairement composée d'individus en surpoids, chez qui il a été démontré qu'un traitement efficace par CPAP ne permettait pas de normaliser le taux de marqueurs inflammatoires.

Le Valsartan est quant à lui en premier lieu un anti-hypertenseur. L'amélioration du risque cardiovasculaire dont il est responsable semblerait donc attribuable en premier lieu à ses effets normotenseurs, indépendamment d'éventuels effets sur l'inflammation, que notre étude n'a pas réussi à mettre en évidence.

Cette absence d'effet pourrait s'expliquer par l'absence de propriété agoniste PPAR-γ. Une comparaison entre le Valsartan et un ARA-II possédant cette propriété tel que l'Irbésartan sur deux groupes appariés en tous autres points pourrait permettre d'élucider le mécanisme sous-jacent.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le 12/07/2013

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT

  
**Pr. Christophe RIBUOT**  
Directeur UFR Pharmacie  
Université Joseph Fourier

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Christophe RIBUOT

